

Validierungsdokumentation
Granulate PhytoComm

HiperScan GmbH

11. März 2020

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
(Bai) Dou Kou	21
(Huai) Niu Xi	27
(Ku) Xing Ren	33
(Sheng) Di Huang	39
(Shi) Chang Pu	45
Ai Ye	51
Ba Ji Tian	55
Bai Bian Dou	61
Bai He	67
Bai Hua She She Cao	73
Bai Mao Gen	79
Bai Shao Yao	85
Bai Xian Pi	93
Bai Zhu	99
Bai Zi Ren	107
Ban Xia (Jiang)	113
Ban Zhi Lian	119
Bu Gu Zhi	125
Cang Er Zi	131
Cang Zhu	139
Chai Hu	147
Che Qian Zi	155
Chen Pi	161
Chi Shao (Yao)	169
Chuan Lian Zi	175
Chuan Xiong	181
Chuang Mu Xiang	189
Ci Wu Jia	195
Da Huang	201
Da Zao	207
Dan Dou Chi	213
Dan Shen	219
Dan Zhu Ye	227
Dang Gui	233
Dang Gui Wei	239
Dang Shen	245
Di Fu Zi	251
Di Gu Pi	255
Dong Gua Zi	263
Dong Kui Zi	269

Du Huo	273
Du Zhong	279
E Zhu	287
Fang Feng	293
Fang Ji	299
Fo Shou	305
Fu Ling	311
Fu Shen	317
Fu Xiao Mai	323
Fu Zi	329
Gan Cao	337
Gan Jiang	343
Ge Gen	349
Gou Qi Zi	355
Gou Teng	361
Gu Sui Bu	367
Gua Lou	373
Guang Huo Xiang	381
Gui Zhi	385
Han Lian Cao	393
He Huan Pi	399
He Shou Wu	405
Hong Hua	411
Hong Jing Tian	417
Hou Po	425
Hu Zhang	433
Hua Shi	439
Huang Bai	443
Huang Bo	449
Huang Jing	455
Huang Lian	461
Huang Qi	467
Huang Qin	473
Huo Ma Ren	479
Ji Li	485
Ji Xue Teng	493
Jiang Huang	499
Jiao Gu Lan	505
Jie Geng	511
Jin Qian Cao	517
Jin Yin Hua	523
Jing Jie	529
Ju Hua	535
Jue Ming Zi	541
Ku Shen	545
Lai Fu Zi	551
Lian Qiao	557
Lian Zi	563
Ling Zhi	569
Long Dan (Cao)	575
Long Yan Rou	581
Lu Gen	587
Ma Bian Cao	593
Ma Huang	599
Ma Huang Gen	605
Mai Men Dong	611
Mai Ya	617

Man Jing Zi	623
Mang Xiao	627
Mao Dong Qing	631
Mo Yao	637
Mu Dan Pi	643
Mu Gua	651
Niu Bang Zi	657
Nü Zhen Zi	663
Pi Pa Ye	669
Pu Gong Ying	675
Qiang Huo	681
Qin Jiao	689
Qing Hao	695
Qing Pi	699
Ren Dong Teng	705
Rou Cong Rong	711
Rou Gui	717
Ru Xiang	723
San Leng	727
San Qi	733
Sang Bai Pi	741
Sang Ji Sheng	747
Sang Ye	753
Sang Zhi	759
Sha Ren	765
Sha Shen (Bei)	771
Shan Yao	777
Shan Yu Rou	783
She Gan	789
Shen Qu	795
Sheng Jiang	801
Shi Gao	807
Shu Di (Huang)	811
Suan Zao Ren	817
Tai Zi Shen	823
Tao Ren	829
Tian Hua Fen	835
Tian Men Dong	841
Tu Fu Ling	847
Tu Si Zi	855
Wang Bu Liu Xing	861
Wei Ling Xian	867
Wu Jia Pi	873
Wu Mei	879
Wu Wei Zi	885
Wu Yao	891
Wu Zhu Yu	897
Xi Xian Cao	903
Xia Ku Cao	909
Xian He Cao	915
Xiang Fu	921
Xie Bai	927
Xin Yi	933
Xu Duan	939
Xuan Shen	945
Yan Hu Suo	951
Ye Jiao Teng	959

Yi Mu Cao	965
Yi Yi Ren	971
Yin Chen Hao	977
Yin Yang Huo	983
Yu Jin	989
Yu Xing Cao	995
Yu Zhu	1001
Yuan Zhi	1007
Ze Xie	1015
Zhe Bei Mu	1021
Zhi Ke	1027
Zhi Mu	1033
Zhi Shi	1039
Zhi Zi	1045
Zhu Ling	1051
Zhu Ru	1057
Zi Hua Di Ding	1063
Zi Su Zi	1069
Zi Wan	1075
Anhang	1081
Zusätzliche Kalibrierproben (<i>Typ A</i>)	1081
Zusätzliche Validierproben (<i>Typ B</i>)	1083
Zusätzliche Validierproben (<i>Typ C</i>)	1085
Anforderungen an die Validierung	1089
Konformität von <i>Apo-Ident</i> mit dem <i>Europäischen Arzneibuch</i>	1090
Literatur	1091
Index	1093

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.: Bezugswellennachweis 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.

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].

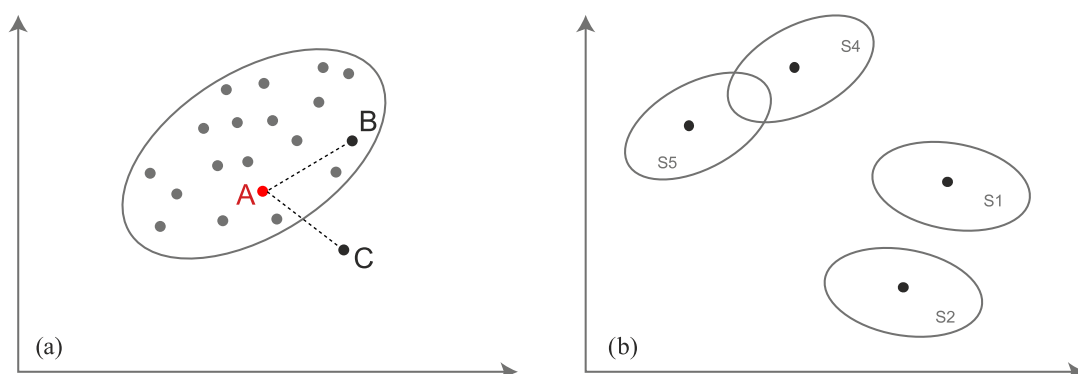


Abbildung 1: (a) Der *Mahalanobis-Abstand* von *A* zu *B* ist kleiner als von *A* zu *C*. Die euklidischen Distanzen sind jedoch gleich. (b) Der *Mahalanobis-Abstand* zwischen den beiden Messserien *S4* und *S5* ist kleiner als zwischen *S1* und *S2*. Die euklidischen Distanzen sind jedoch gleich.

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 39 818 Spektren von 830 verschiedenen Chargen von insgesamt 233 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	173	319	25 801

Aus Kategorie *A* wurden insgesamt 25 801 Spektren von 319 Chargen von 173 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	173	320	13 167

Aus Kategorie *B* wurden insgesamt 13 167 Spektren von 320 Chargen von 173 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	215	514	850

Aus Kategorie *C* wurden insgesamt 850 Spektren von 514 Chargen von 215 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 Ta-

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	101	25 609	192	4 437 671
Typ B	192	12 832	335	2 264 532
Typ C	187	107	598	146 677

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	99,997 90 % (> 99,997 81 %)	99,310 14 % (> 99,295 32 %)
Typ B	99,991 96 % (> 99,991 79 %)	97,827 01 % (> 97,798 31 %)
Typ C	99,864 10 % (> 99,860 71 %)	12,238 86 % (> 11,560 37 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto 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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe (Bai) Dou Kou
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 10002257-2020-03-11
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

(Bai) Dou Kou; Amomi cardamomi fructus; Amomi rotundi fructus; Dou Kou

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe (Bai) Dou Kou 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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
(Bai) Dou Kou	1	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe (*Bai*) *Dou Kou* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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*) *Dou Kou* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	(Bai) Dou Kou	G016H0508921	62761	40	beim Lieferant
PhytoComm	(Bai) Dou Kou	G016H0508921	62762	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe (*Bai*) *Dou Kou*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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*) *Dou Kou*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	(Bai) Dou Kou	G016H0508921	62761 [†]	20
PhytoComm	(Bai) Dou Kou	G016H0508921	62762 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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*) *Dou Kou*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	(Bai) Dou Kou	G016H0508521	1
PhytoComm	(Bai) Dou Kou	G016H0508521	1

- 851 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 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*) *Dou Kou* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit (*Bai*) *Dou Kou* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem 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	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	0	0	2	851

Die Substanz/Substanzgruppe (*Bai*) *Dou Kou* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8279 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe (*Bai*) *Dou Kou* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gui Zhi	12,12	—
Jiang Huang	15,34	—
Tu Fu Ling	16,30	—
Sha Ren	16,52	—
Ji Li	18,14	—
He Huan Pi	21,22	—
Mang Xiao	21,67	—
E Zhu	23,24	—
Sha Shen (Bei)	23,53	—
Yu Jin	24,31	—
Sang Zhi	25,97	—
Chuan Xiong	27,67	—
Fu Zi	28,30	—
Yi Mu Cao	28,35	—
Wu Yao	28,97	—
Zhu Ling	29,89	—
Xian He Cao	30,83	—
Cang Er Zi	30,86	—
Ba Ji Tian	31,07	—
Shan Yao	31,17	—
Chen Pi	31,42	—
Yin Yang Huo	32,45	—
Long Dan (Cao)	32,91	—
Yan Hu Suo	33,66	—
Mu Dan Pi	34,74	—
Sheng Jiang	34,91	—
Huang Lian	36,16	—
Lu Gen	36,24	—
Chai Hu	36,29	—
Zi Su Zi	36,80	—
He Shou Wu	37,23	—
Gan Jiang	37,29	—
She Gan	38,91	—
Bu Gu Zhi	39,07	—
Xiang Fu	39,15	—
Chuan Lian Zi	39,24	—
Ma Bian Cao	39,85	—
Di Gu Pi	40,58	—
Du Huo	40,94	—
Zhi Ke	41,15	—
Xia Ku Cao	41,15	—
Xin Yi	41,45	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Bian Dou	41,95	—
(Huai) Niu Xi	42,12	—
Niu Bang Zi	42,20	—
Hu Zhang	42,32	—
Yuan Zhi	42,35	—
Bai Xian Pi	42,54	—
Sang Ji Sheng	42,81	—
Mai Ya	42,99	—
Wang Bu Liu Xing	43,12	—
Sang Bai Pi	43,14	—
Mo Yao	43,53	—
Xi Xian Cao	43,55	—
Huo Ma Ren	44,14	—
San Qi	44,22	—
Hou Po	44,27	—
Gua Lou	44,36	—
San Leng	44,51	—
Fang Feng	44,57	—
Fang Ji	44,86	—
Lai Fu Zi	44,86	—
Bai He	44,92	—
Xu Duan	44,97	—
Dang Gui	45,42	—
Qiang Huo	45,53	—
Dan Shen	45,60	—
(Shi) Chang Pu	45,67	—
Fu Ling	45,91	—
Du Zhong	45,96	—
Qing Pi	46,84	—
Zi Wan	46,91	—
Dang Gui Wei	46,91	—
Hong Jing Tian	46,92	—
Xie Bai	46,95	—
Lian Qiao	47,29	—
Gu Sui Bu	48,06	—
Yin Chen Hao	48,58	—
Huang Jing	49,00	—
Huang Bo	49,12	—
Gou Qi Zi	49,26	—
Dan Dou Chi	49,85	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62761	62761	0,00	12,12
62762	62762	0,00	12,12

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe (Huai) Niu Xi
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 10002255-2020-03-11
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

(Huai) Niu Xi; Achyranthis bidentatae radix; Huai Niu Xi; Niu Xi

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe (Huai) 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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
(Huai) Niu Xi	1	0	4

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe (*Huai*) *Niu Xi* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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*) *Niu Xi* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	(Huai) Niu Xi	G003H1905921	62759	40	beim Lieferant
PhytoComm	(Huai) Niu Xi	G003H1905921	62760	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe (*Huai*) *Niu Xi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 (*Huai*) *Niu Xi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	(Huai) Niu Xi	G003H1905921	62759 [†]	20
PhytoComm	(Huai) Niu Xi	G003H1905921	62760 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe (*Huai*) *Niu Xi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	(Huai) Niu Xi	G003H1905222	1
Phytocomm	(Huai) Niu Xi	G003H1905321	3
Phytocomm	(Huai) Niu Xi	G003h1905222	1
Phytocomm	(Huai) Niu Xi	G003H1905422	1
PhytoComm	(Huai) Niu Xi	G003H1905222	1
PhytoComm	(Huai) Niu Xi	G003H190522	1
PhytoComm	(Huai) Niu Xi	G003H1905422	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 (*Huai*) *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 (*Huai*) *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	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	5	0	9	839

Die Substanz/Substanzgruppe (*Huai*) *Niu Xi* 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:

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,5039 % (> 98,9153 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe (*Huai*) *Niu Xi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yuan Zhi	11,17	—
Gua Lou	13,27	—
Zhi Mu	13,70	—
Huang Qi	13,84	—
She Gan	14,14	—
Bai Mao Gen	14,55	—
Dang Gui Wei	15,27	—
(Shi) Chang Pu	15,31	—
Zi Wan	15,33	—
Jie Geng	15,75	—
Sang Zhi	16,57	—
Mu Gua	18,54	—
Gou Qi Zi	18,85	—
Qing Pi	18,93	—
Cang Zhu	19,03	—
Di Gu Pi	19,82	—
Dang Shen	20,08	—
Chai Hu	20,34	—
Lian Qiao	20,66	—
San Leng	22,26	—
Bai Zhu	24,30	—
Gan Jiang	24,70	—
Chi Shao (Yao)	25,00	—
Ku Shen	25,16	—
Niu Bang Zi	26,04	—
Gui Zhi	26,10	—
Xiang Fu	26,35	—
Chuan Xiong	27,29	—
Huo Ma Ren	27,49	—
Du Huo	28,11	—
Ze Xie	28,46	—
Yi Mu Cao	29,05	—
Tian Hua Fen	29,05	—
Fang Feng	29,66	—
Xie Bai	29,69	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Lai Fu Zi	29,77	—
Dang Gui	30,43	—
Mang Xiao	30,72	—
Ju Hua	31,00	—
Lu Gen	31,74	—
Hong Jing Tian	32,11	—
Wei Ling Xian	32,33	—
Ji Li	32,36	—
Mu Dan Pi	32,42	—
Sheng Jiang	33,03	—
Zhi Ke	33,82	—
Zi Su Zi	34,64	—
Bai Shao Yao	34,68	—
Shan Yao	35,93	—
Qin Jiao	35,99	—
Hou Po	36,13	—
Long Dan (Cao)	36,19	—
Ba Ji Tian	36,44	—
Bai He	36,86	—
Cang Er Zi	37,20	—
Wu Yao	37,28	—
San Qi	37,38	—
E Zhu	37,56	—
Jiang Huang	38,01	—
Zhi Zi	38,45	—
Jin Yin Hua	38,48	—
Dong Gua Zi	38,60	—
Chen Pi	38,79	—
Gan Cao	39,77	—
Lian Zi	40,34	—
Shan Yu Rou	41,13	—
Bai Bian Dou	41,77	—
Wu Wei Zi	41,83	—
Sha Shen (Bei)	42,04	—
Chuan Lian Zi	42,76	—
Bai Xian Pi	42,95	—
Fu Zi	43,65	—
Yan Hu Suo	44,43	—
Zhe Bei Mu	44,62	—
Pu Gong Ying	46,40	—
(Bai) Dou Kou	46,44	—
Xian He Cao	46,70	—
Huang Bo	47,04	—
Sha Ren	48,02	—
Mai Men Dong	48,33	—
Qiang Huo	48,70	—
Tu Fu Ling	48,94	—
Huang Lian	48,96	—
Xin Yi	49,46	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62759	62759	0,00	11,17
62760	62760	0,00	12,92

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	(Ku) Xing Ren
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	50290-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
(Ku) Xing Ren	3	0	5

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe (*Ku*) *Xing Ren* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	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
PhytoComm	(Ku) Xing Ren	G029H0708921	62767	40	beim Lieferant
PhytoComm	(Ku) Xing Ren	G029H0708921	62768	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe (*Ku*) *Xing Ren*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 561 Spektren aus insgesamt 316 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 (*Ku*) *Xing Ren*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
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
PhytoComm	(Ku) Xing Ren	G029H0708921	62767 [†]	20
PhytoComm	(Ku) Xing Ren	G029H0708921	62768 [†]	20

- 13047 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
phytoComm	(Ku) Xing Ren	g029h0708322	2
Phytocomm	(Ku) Xing Ren	G029H0708125	2
Phytocomm	(Ku) Xing Ren	g029h0708122	1
PhytoComm	(Ku) Xing Ren	G029H708125	1
PhytoComm	(Ku) Xing Ren	G029H0708125	1
PhytoComm	(Ku) Xing Ren	G029H0708322	2
PhytoComm	(Ku) Xing Ren	G029H0708622	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 *(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.

[†]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	240	0	25 561
Typ B	0	120	0	13 047
Typ C	0	0	10	843

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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9421 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8227 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe (*Ku*) *Xing Ren* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ru Xiang	52,81	–

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62768	62768	0,00	59,43
62767	62767	0,00	59,38
62393	62393	0,00	52,81
62509	62509	0,00	61,03
62394	62394	0,00	53,66
62510	62510	0,00	61,06

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe (Sheng) Di Huang
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 60005-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
(Sheng) Di Huang	3	0	4

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe (*Sheng*) *Di Huang* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
PhytoComm	(Sheng) Di Huang	G211H0532921	62749	40	beim Lieferant
PhytoComm	(Sheng) Di Huang	G211H0532921	62750	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe (*Sheng*) *Di Huang*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 481 Spektren aus insgesamt 316 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 (*Sheng*) *Di Huang*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
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
PhytoComm	(Sheng) Di Huang	G211H0532921	62749 [†]	20
PhytoComm	(Sheng) Di Huang	G211H0532921	62750 [†]	20

- 13 007 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	(Sheng) Di Huang	g211h053221	1
Phytocomm	(Sheng) Di Huang	g211h0532121	1
Phytocomm	(Sheng) Di Huang	G211H0532521	4
	(Sheng) Di Huang	g211h0532323	1
PhytoComm	(Sheng) Di Huang	G211H0532621	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 *(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.

[†]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	320	0	25 481
Typ B	0	160	0	13 007
Typ C	0	2	6	845

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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9421 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8230 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe (*Sheng*) *Di Huang* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yu Xing Cao	8,97	—
Wu Jia Pi	19,02	—
Pu Gong Ying	24,15	—
Shu Di (Huang)	25,34	—
Sha Ren	27,73	—
Ai Ye	29,54	—
Dan Zhu Ye	29,85	—
Bu Gu Zhi	34,70	—
Xuan Shen	35,63	—
Sang Bai Pi	35,80	—
Yin Chen Hao	37,92	—
Jing Jie	39,10	—
Guang Huo Xiang	39,24	—
Jue Ming Zi	43,11	—
Hua Shi	44,88	—
Ge Gen	46,57	—
Gu Sui Bu	51,50	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62749	62749	0,00	11,21
61882	61882	0,00	15,42
61804	61804	0,00	13,62
62311	62311	0,00	8,97
62312	62312	0,00	9,16
61797	61797	0,00	12,00
62750	62750	0,00	11,43
61881	61881	0,00	15,51

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	(Shi) Chang Pu
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60426-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
(Shi) Chang Pu	2	0	5

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe (*Shi*) *Chang Pu* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 39 821 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.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 13 087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Herbasinica	(Shi) Chang Pu	g006h0544321	1
Phytocomm	(Shi) Chang Pu	G006H0544122	1
Phytocomm	(Shi) Chang Pu	G006H0544322	1
Phytocomm	(Shi) Chang Pu	g006h0544023	1
Phytocomm	(Shi) Chang Pu	G006HS2700N1	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 (*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	25 641
Typ B	0	80	0	13 087
Typ C	4	1	4	844

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* (*Erkennungsrates*) bestimmt:

[†]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.

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9422 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,3953 % (> 98,8073 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe (*Shi*) *Chang Pu* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Xiang Fu	8,99	—
Gui Zhi	12,21	—
Du Huo	12,42	—
Ze Xie	12,74	—
Chai Hu	13,07	—
Zi Wan	13,08	—
Qing Pi	13,23	—
She Gan	13,58	—
Gou Qi Zi	13,95	—
Sang Zhi	14,20	—
Lian Qiao	14,36	—
Lu Gen	14,46	—
Dang Gui Wei	15,16	—
Dang Gui	16,46	—
(Huai) Niu Xi	17,21	—
Gua Lou	17,31	—
Cang Zhu	18,29	—
Bai Mao Gen	18,51	—
Wei Ling Xian	18,51	—
Yi Mu Cao	18,75	—
Wu Yao	18,78	—
Chuan Xiong	20,87	—
Ku Shen	21,00	—
Huang Qi	21,57	—
Gan Jiang	21,87	—
San Leng	22,39	—
Di Gu Pi	22,51	—
Hou Po	22,79	—
Niu Bang Zi	22,91	—
Fang Feng	23,12	—
Tian Hua Fen	23,51	—
Ju Hua	23,82	—
Mu Dan Pi	24,15	—
Ji Li	24,28	—
Zhi Mu	24,60	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Jiang Huang	25,29	—
Cang Er Zi	25,93	—
Chi Shao (Yao)	27,27	—
Huo Ma Ren	27,40	—
Chen Pi	27,75	—
Xie Bai	28,41	—
Sha Ren	28,89	—
Xian He Cao	28,97	—
Zhi Ke	29,15	—
Yuan Zhi	29,24	—
Jie Geng	29,38	—
Hong Jing Tian	30,23	—
Xu Duan	30,31	—
Shan Yao	30,39	—
Mang Xiao	30,87	—
(Bai) Dou Kou	30,89	—
Zhi Zi	31,02	—
Ba Ji Tian	31,41	—
Fu Zi	31,82	—
Yan Hu Suo	32,19	—
Dang Shen	32,58	—
E Zhu	32,59	—
Bai Shao Yao	32,94	—
Tu Fu Ling	33,12	—
Wu Wei Zi	33,40	—
Zi Su Zi	33,58	—
Pu Gong Ying	33,63	—
Chuan Lian Zi	33,87	—
Huang Bo	34,46	—
Long Dan (Cao)	34,57	—
Gan Cao	34,77	—
Huang Lian	34,84	—
He Huan Pi	35,40	—
Xin Yi	35,61	—
Mu Gua	35,84	—
Qiang Huo	35,89	—
Ma Bian Cao	36,80	—
Jin Yin Hua	37,44	—
Wu Zhu Yu	37,59	—
Sha Shen (Bei)	37,67	—
Yu Jin	37,68	—
Sheng Jiang	39,43	—
Dan Shen	39,48	—
Gu Sui Bu	39,68	—
Lai Fu Zi	39,71	—
Nü Zhen Zi	40,14	—
Bai Zhu	40,29	—
Qin Jiao	41,20	—
Shan Yu Rou	41,58	—
Ge Gen	42,39	—
He Shou Wu	43,31	—
Dong Gua Zi	43,57	—
Zi Hua Di Ding	45,02	—
Sang Ye	45,10	—
Hu Zhang	45,25	—
Mao Dong Qing	45,44	—
Huang Jing	45,60	—
Yin Yang Huo	45,66	—
Sang Bai Pi	46,18	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Huang Bai	46,52	—
Sang Ji Sheng	46,85	—
Du Zhong	47,06	—
Lian Zi	47,23	—
Fang Ji	47,50	—
Yin Chen Hao	47,97	—
Dan Dou Chi	48,03	—
Xi Xian Cao	48,37	—
Ji Xue Teng	48,82	—
Bai He	48,90	—
Bai Xian Pi	48,92	—
Gou Teng	49,69	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62400	62400	0,00	8,99
62107	62107	0,00	9,28
62108	62108	0,00	9,35
62399	62399	0,00	9,91

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ai Ye
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	10002258-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Ai Ye	1	0	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ai Ye* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	G033H0613821	62771	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ai Ye	G033H0613821	62772	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 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.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Ai Ye	G033H0613821	62771 [†]	20
PhytoComm	Ai Ye	G033H0613821	62772 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Ai Ye*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Ai Ye	G033H0613022	1
Phytocomm	Ai Ye	G033H0613421	1
PhytoComm	Ai Ye	G033H0613021	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 *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	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	0	0	3	850

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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8257 %)	k.A. (k.A.)

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

[†]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.

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ai Ye* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Jue Ming Zi	17,41	—
Guang Huo Xiang	19,96	—
Shu Di (Huang)	22,48	—
Yu Xing Cao	23,98	—
Pu Gong Ying	29,40	—
(Sheng) Di Huang	36,58	—
Ye Jiao Teng	42,04	—
Wu Mei	43,39	—
Hua Shi	43,95	—
Jing Jie	49,31	—
Xuan Shen	49,76	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62772	62772	0,00	17,74
62771	62771	0,00	17,41

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ba Ji Tian
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60138-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Ba Ji Tian	1	0	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ba Ji Tian* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 39 821 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.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Ba Ji Tian*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 853 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 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 *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	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	0	0	0	853

Die Substanz/Substanzgruppe *Ba Ji 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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8323 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

[†]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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ba Ji Tian* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dang Gui Wei	11,70	—
Ji Li	12,90	—
Chuan Xiong	12,91	—
Gua Lou	13,09	—
Chai Hu	14,04	—
Sang Zhi	14,07	—
Long Dan (Cao)	14,41	—
(Huai) Niu Xi	14,98	—
Dang Gui	15,47	—
Di Gu Pi	16,68	—
Jie Geng	16,80	—
Bai Mao Gen	17,50	—
San Leng	18,16	—
Chuan Lian Zi	18,63	—
She Gan	19,04	—
Fang Feng	19,39	—
Chen Pi	19,67	—
Gan Jiang	20,37	—
Zhi Mu	20,43	—
Gui Zhi	20,51	—
Gou Qi Zi	20,59	—
Lu Gen	20,69	—
Xie Bai	20,73	—
Cang Zhu	20,98	—
E Zhu	20,99	—
Du Huo	21,38	—
Sheng Jiang	23,34	—
Hou Po	23,66	—
Lai Fu Zi	23,70	—
Bai He	24,19	—
Mang Xiao	24,86	—
San Qi	24,97	—
Zi Wan	25,34	—
Bai Zhu	25,38	—
Mu Dan Pi	25,70	—
(Shi) Chang Pu	26,48	—
Huang Qi	26,48	—
Yi Mu Cao	27,54	—
Tian Hua Fen	27,99	—
Mu Gua	28,23	—
Huo Ma Ren	28,56	—
He Huan Pi	28,69	—
Zi Su Zi	28,81	—
Lian Qiao	28,88	—
Jiang Huang	29,02	—
Tu Fu Ling	29,11	—
Ju Hua	29,52	—
Sha Shen (Bei)	30,67	—
Qing Pi	30,93	—
Yan Hu Suo	31,20	—
Hong Jing Tian	31,37	—
Mai Men Dong	31,42	—
Xiang Fu	31,62	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Xian He Cao	32,07	—
Bai Bian Dou	32,44	—
Wu Yao	32,60	—
Yuan Zhi	32,61	—
Dang Shen	32,92	—
Mai Ya	33,24	—
Bai Shao Yao	34,96	—
Shan Yao	35,13	—
Qin Jiao	36,45	—
Niu Bang Zi	36,56	—
Sha Ren	38,04	—
Da Zao	39,15	—
(Bai) Dou Kou	39,66	—
Cang Er Zi	40,32	—
Zhu Ling	41,63	—
Lian Zi	41,73	—
Rou Gui	42,05	—
Huang Jing	43,42	—
Mo Yao	43,73	—
Jin Yin Hua	44,34	—
Ku Shen	44,39	—
Wang Bu Liu Xing	44,67	—
Yu Jin	44,91	—
Zhi Ke	44,99	—
Xu Duan	45,21	—
Dong Gua Zi	45,50	—
Chi Shao (Yao)	45,85	—
Fu Ling	46,22	—
Huang Lian	46,48	—
Qiang Huo	46,54	—
Bai Xian Pi	47,00	—
Wu Wei Zi	47,29	—
Xin Yi	47,44	—
Ma Bian Cao	47,61	—
Gu Sui Bu	48,72	—
Sang Ji Sheng	49,04	—
Ban Xia (Jiang)	49,43	—
Ji Xue Teng	49,61	—
Ban Zhi Lian	50,00	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62408	62408	0,00	12,31
62407	62407	0,00	11,70

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Bai Bian Dou
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60204-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Bai Bian Dou	2	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Bai Bian Dou* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	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 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bai Bian Dou*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Bai Bian Dou*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
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

- 13 087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

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

- 851 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 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 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	1	160	0	25 640
Typ B	7	80	0	13 080
Typ C	0	0	2	851

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	99,9964 % (> 99,9814 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	99,9322 % (> 99,9033 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8279 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Bai Bian Dou* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ji Li	5,23	—
Lian Qiao	6,11	—
Lian Zi	6,51	—
Shen Qu	6,92	—
Bai Zi Ren	7,50	—
Shan Yao	7,60	—
Ban Xia (Jiang)	7,82	—
Huo Ma Ren	9,26	—
Yuan Zhi	9,31	—
Ling Zhi	9,68	—
Fu Zi	11,00	—
Pi Pa Ye	11,72	—
Ren Dong Teng	11,73	—
He Huan Pi	11,92	—
Zhe Bei Mu	12,93	—
Fu Xiao Mai	12,96	—
Tai Zi Shen	13,06	—
Bai Shao Yao	13,25	—
Tian Hua Fen	13,33	—
Sheng Jiang	13,51	—
Rou Gui	14,20	—
Cang Er Zi	14,72	—
Gua Lou	15,56	—
Di Gu Pi	15,78	—
Zi Su Zi	16,14	—
Gui Zhi	16,46	—
Fu Ling	16,48	—
Hou Po	16,65	—
Chuan Xiong	16,78	—
Mao Dong Qing	17,39	—
Tao Ren	17,56	—
Jiao Gu Lan	17,68	—
San Qi	17,87	—
Yu Jin	17,93	—
Bai Xian Pi	17,97	—
Tu Fu Ling	18,95	—
Dan Shen	18,95	—
Chai Hu	19,03	—
Cang Zhu	19,17	—
Ji Xue Teng	19,47	—
Zhu Ru	19,50	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Suan Zao Ren	19,52	—
Gou Teng	19,85	—
Yan Hu Suo	19,90	—
Jin Yin Hua	20,15	—
Chen Pi	20,35	—
Wu Wei Zi	20,93	—
Fang Ji	20,97	—
Ci Wu Jia	21,32	—
Che Qian Zi	21,46	—
Ye Jiao Teng	21,49	—
Xie Bai	21,58	—
Dan Dou Chi	21,82	—
Yi Yi Ren	22,17	—
Mo Yao	23,32	—
Yin Yang Huo	23,70	—
Yu Zhu	24,74	—
Dang Shen	24,89	—
Sang Zhi	25,79	—
She Gan	26,03	—
Dang Gui	26,33	—
Mang Xiao	26,39	—
Shan Yu Rou	26,66	—
Mu Dan Pi	26,68	—
Gou Qi Zi	26,86	—
Wang Bu Liu Xing	27,03	—
Dang Gui Wei	27,67	—
Zhi Ke	27,84	—
Zhi Mu	27,91	—
Ma Huang Gen	27,94	—
Lai Fu Zi	28,88	—
Qing Pi	28,97	—
E Zhu	29,10	—
Hong Jing Tian	29,55	—
Ma Huang	29,61	—
Gan Jiang	30,22	—
Dong Gua Zi	30,85	—
Qiang Huo	31,35	—
Du Zhong	31,62	—
Jiang Huang	31,75	—
Da Zao	31,90	—
Niu Bang Zi	32,06	—
Tian Men Dong	34,18	—
Chuang Mu Xiang	34,61	—
Huang Qin	34,70	—
Fo Shou	35,06	—
Ba Ji Tian	35,68	—
Bai He	36,07	—
Long Dan (Cao)	36,10	—
Long Yan Rou	36,15	—
Jie Geng	36,67	—
Huang Lian	37,15	—
Chuan Lian Zi	38,49	—
Fu Shen	39,30	—
Zi Hua Di Ding	39,64	—
Xiang Fu	39,70	—
Sha Ren	39,90	—
Fang Feng	40,50	—
Mu Gua	41,51	—
Ze Xie	42,15	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
(Huai) Niu Xi	42,20	—
Bai Zhu	42,57	—
Sha Shen (Bei)	42,64	—
Mai Men Dong	42,90	—
Du Huo	43,04	—
Huang Qi	44,45	—
Gan Cao	44,97	—
(Bai) Dou Kou	45,18	—
Chi Shao (Yao)	45,84	—
(Shi) Chang Pu	46,17	—
Ku Shen	46,75	—
Wei Ling Xian	48,66	—
Yi Mu Cao	49,92	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62528	62528	0,00	14,72
62209	62209	0,00	5,23
62527	62527	0,00	15,29
62210	62210	0,00	6,51

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Bai He
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60093-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Bai He; Lilii bulbus

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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Bai He	2	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Bai He* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Bai He	G139H0607921	62739	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bai He	G139H0607921	62740	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bai He*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Bai He*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Bai He	G139H0607622	62137 [†]	20
PhytoComm	Bai He	G139H0607622	62138 [†]	20
PhytoComm	Bai He	G139H0607921	62739 [†]	20
PhytoComm	Bai He	G139H0607921	62740 [†]	20

- 13 087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bai He*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Bai He	g139h0607221	1
Phytocomm	Bai He	G139H0607421	2
PhytoComm	Bai He	G139H0607221	1
PhytoComm	Bai He	G139H0607421	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 *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	160	0	25 641
Typ B	0	80	0	13 087
Typ C	0	0	5	848

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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9422 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8240 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Bai He* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chuan Lian Zi	9,01	—
Mai Ya	14,00	—
Mai Men Dong	14,51	—
Jie Geng	14,79	—
Di Gu Pi	14,89	—
Da Zao	16,75	—
San Qi	17,27	—
Chuan Xiong	17,65	—
Sang Zhi	19,85	—
Sheng Jiang	20,29	—
Long Dan (Cao)	22,49	—
Dang Gui	22,51	—
Lai Fu Zi	22,67	—
Mang Xiao	22,86	—
Bai Zhu	24,00	—
Qin Jiao	26,54	—
Tian Hua Fen	26,62	—
Mu Dan Pi	26,72	—
Mo Yao	26,76	—
Chai Hu	26,94	—
Dang Shen	27,38	—
Bai Bian Dou	27,64	—
E Zhu	28,21	—
San Leng	28,37	—
She Gan	29,35	—
Du Huo	30,17	—
Mu Gua	31,31	—
Ba Ji Tian	31,55	—
Zhi Mu	31,98	—
Ban Zhi Lian	32,69	—
Dang Gui Wei	33,23	—
Gan Jiang	34,41	—
Zhu Ling	34,51	—
Huang Qi	34,62	—
Gui Zhi	35,21	—
Yan Hu Suo	35,36	—
Lian Zi	35,90	—
Ban Xia (Jiang)	36,03	—
Rou Gui	37,12	—
Cang Zhu	37,27	—
Jiang Huang	38,01	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ji Li	38,73	—
Cang Er Zi	39,63	—
Zi Su Zi	40,28	—
Yi Yi Ren	40,48	—
Gou Qi Zi	40,86	—
Zhu Ru	41,18	—
(Huai) Niu Xi	41,29	—
Fu Ling	41,54	—
Qing Pi	42,65	—
Shan Yao	42,75	—
Tu Fu Ling	43,61	—
Xie Bai	43,70	—
Chen Pi	43,93	—
Fang Feng	44,98	—
Huo Ma Ren	45,26	—
Ma Huang Gen	45,71	—
Lu Gen	46,06	—
Tian Men Dong	46,84	—
(Shi) Chang Pu	47,26	—
He Huan Pi	47,76	—
Gua Lou	48,54	—
Sha Shen (Bei)	48,76	—
Bai Shao Yao	48,78	—
Sha Ren	48,99	—
Bai Xian Pi	49,80	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	9,27
62138	62138	0,00	9,01
62740	62740	0,00	9,38
62739	62739	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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Bai Hua She She Cao**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 60039-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Bai Hua She She Cao	1	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Bai Hua She She Cao* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 ...	G173HS078RW1	62575	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bai Hua She She ...	G173HS078RW1	62576	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 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.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Bai Hua She She Cao	G173HS078RW1	62575 [†]	20
PhytoComm	Bai Hua She She Cao	G173HS078RW1	62576 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

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

- 846 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 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	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	0	0	7	846

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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8232 %)	k.A. (k.A.)

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

[†]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.

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Bai Hua She She Cao* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Han Lian Cao	9,59	—
Xia Ku Cao	9,78	—
Zhi Shi	15,81	—
Hu Zhang	15,88	—
Sang Ye	16,64	—
Xi Xian Cao	17,24	—
Gui Zhi	20,07	—
Pu Gong Ying	21,38	—
Jiang Huang	22,12	—
Huang Lian	22,99	—
Tu Fu Ling	24,57	—
Xin Yi	25,02	—
Yin Yang Huo	25,93	—
Sha Ren	26,23	—
Shan Yao	27,02	—
He Huan Pi	28,55	—
Rou Cong Rong	29,71	—
Nü Zhen Zi	29,99	—
Yi Mu Cao	30,79	—
Fu Zi	31,02	—
Yin Chen Hao	33,52	—
Cang Er Zi	34,04	—
Gu Sui Bu	34,68	—
Bu Gu Zhi	35,24	—
Xuan Shen	35,35	—
Huang Bo	35,71	—
Qiang Huo	35,82	—
Dan Zhu Ye	38,33	—
Shen Qu	38,71	—
Gou Teng	38,72	—
Dan Shen	42,01	—
Wei Ling Xian	42,46	—
Sang Ji Sheng	42,88	—
Qing Pi	44,30	—
Du Zhong	45,68	—
Wu Zhu Yu	45,70	—
Mang Xiao	45,97	—
Chen Pi	46,96	—
Sang Bai Pi	47,42	—
Wu Yao	47,71	—
Jing Jie	48,88	—
Ju Hua	49,02	—
Xu Duan	50,02	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62576	62576	0,00	9,98
62575	62575	0,00	9,59

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Bai Mao Gen
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60654-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Bai Mao Gen	1	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Bai Mao Gen* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 39 821 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.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bai Mao Gen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Bai Mao Gen	G125H0512221	2

- 851 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 515 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	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	1	0	2	850

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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,8837 % (> 99,2976 %)	k.A. (k.A.)

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

[†]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.

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Bai Mao Gen* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dang Gui Wei	7,11	—
Chai Hu	7,73	—
Gou Qi Zi	8,76	—
She Gan	10,70	—
Jie Geng	10,92	—
Huang Qi	14,90	—
Cang Zhu	15,07	—
Sang Zhi	15,47	—
Dang Gui	15,99	—
San Leng	16,08	—
(Huai) Niu Xi	17,03	—
Bai Zhu	17,05	—
Chuan Xiong	17,09	—
Zi Wan	17,25	—
Lu Gen	17,86	—
Gua Lou	18,02	—
Zhi Mu	19,71	—
Du Huo	19,84	—
Bai Shao Yao	20,87	—
Fang Feng	20,98	—
Long Dan (Cao)	21,38	—
Yuan Zhi	21,42	—
Ba Ji Tian	21,98	—
Mu Gua	22,51	—
Mu Dan Pi	22,78	—
Dang Shen	23,19	—
Gui Zhi	23,88	—
Di Gu Pi	25,14	—
Gan Jiang	25,56	—
Ji Li	26,93	—
Ju Hua	27,01	—
Qing Pi	28,08	—
Hong Jing Tian	28,34	—
(Shi) Chang Pu	29,04	—
Chen Pi	29,76	—
Xiang Fu	29,91	—
Lian Qiao	30,09	—
Mang Xiao	30,11	—
Bai He	30,14	—
Tian Hua Fen	30,58	—
Xie Bai	31,28	—
Chi Shao (Yao)	31,93	—
E Zhu	32,07	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chuan Lian Zi	32,81	—
Yi Mu Cao	33,19	—
Hou Po	33,26	—
Lai Fu Zi	33,51	—
Wu Yao	34,41	—
Qin Jiao	34,41	—
Mai Men Dong	34,65	—
Huo Ma Ren	35,02	—
Zhi Ke	36,53	—
Tu Fu Ling	37,36	—
Sheng Jiang	37,85	—
Ku Shen	38,13	—
Zi Su Zi	39,25	—
San Qi	39,88	—
Jiang Huang	41,09	—
Sha Shen (Bei)	41,22	—
Shan Yao	42,36	—
Xian He Cao	42,79	—
Ze Xie	42,88	—
He Huan Pi	42,99	—
Jin Yin Hua	43,44	—
Niu Bang Zi	44,25	—
Lian Zi	44,44	—
Da Zao	44,69	—
Wei Ling Xian	45,20	—
Gu Sui Bu	46,73	—
Cang Er Zi	47,13	—
Long Yan Rou	47,81	—
Bai Xian Pi	47,88	—
Mai Ya	47,97	—
Ban Zhi Lian	48,07	—
Huang Jing	48,36	—
Wu Wei Zi	48,41	—
Yan Hu Suo	48,61	—
Bai Bian Dou	48,91	—
Ji Xue Teng	49,13	—
Huang Lian	49,48	—
Sha Ren	49,49	—
Rou Gui	49,82	—
Dong Gua Zi	50,05	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62537	62537	0,00	7,80
62538	62538	0,00	7,11

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Bai Shao Yao**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 60007-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Bai Shao Yao	4	0	5

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Bai Shao Yao* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	G179H0502621	61955	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bai Shao Yao	G179H0502621	61956	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bai Shao Yao	G179HS065RQ1	62275	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bai Shao Yao	G179HS065RT1	62435	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bai Shao Yao	G179HS065RT1	62436	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bai Shao Yao	G179HS065RW1	62601	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bai Shao Yao	G179HS065RW1	62602	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bai Shao Yao*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 25 521 Spektren aus insgesamt 315 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Bai Shao Yao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Bai Shao Yao	G179H0502621	61955 [†]	20
PhytoComm	Bai Shao Yao	G179H0502621	61956 [†]	20
PhytoComm	Bai Shao Yao	G179HS065RQ1	62275 [†]	20
PhytoComm	Bai Shao Yao	G179HS065RQ1	62276	59
PhytoComm	Bai Shao Yao	G179HS065RT1	62435 [†]	20
PhytoComm	Bai Shao Yao	G179HS065RT1	62436 [†]	20
PhytoComm	Bai Shao Yao	G179HS065RW1	62601 [†]	20
PhytoComm	Bai Shao Yao	G179HS065RW1	62602 [†]	20

- 12968 Spektren aus insgesamt 316 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

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

[†]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.

richtigen und falschen Ergebnisse nach dem 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	279	1	25 521
Typ B	1	199	0	12 967
Typ C	1	3	8	841

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 % (> 99,9701 %)	99,6429 % (> 98,5714 %)
Typ B	99,9952 % (> 99,9662 %)	100,0000 % (> 96,9849 %)
Typ C	99,5349 % (> 98,9462 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Bai Shao Yao* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
She Gan	5,84	—
Tai Zi Shen	6,26	—
Rou Gui	7,76	—
Pi Pa Ye	7,87	—
Ye Jiao Teng	7,98	—
Di Gu Pi	8,17	—
He Huan Pi	8,42	—
Zhe Bei Mu	8,61	—
Lian Zi	8,95	—
Gua Lou	9,10	—
Fu Xiao Mai	9,31	—
Ban Xia (Jiang)	9,41	—
Bai Bian Dou	9,56	—
Ji Li	9,71	—
Shen Qu	9,79	—
Zhu Ru	9,94	—
Yuan Zhi	10,24	—
Shan Yao	11,07	—
Fo Shou	11,80	—
Ci Wu Jia	12,13	—
Tao Ren	12,23	—
Bai Zi Ren	12,31	—
Huang Qi	12,37	—
Gui Zhi	12,75	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sheng Jiang	12,81	—
Tian Hua Fen	13,01	—
Ji Xue Teng	13,46	—
Gou Qi Zi	13,73	—
Chuan Xiong	13,82	—
Lian Qiao	13,96	—
Dang Shen	14,11	—
Yi Yi Ren	14,74	—
Fu Ling	15,45	—
Chen Pi	16,44	—
Huo Ma Ren	16,48	—
Gou Teng	16,52	—
Da Zao	18,13	—
Dang Gui Wei	18,58	—
Ling Zhi	18,70	—
Shan Yu Rou	19,00	—
Du Huo	19,08	—
Mu Dan Pi	19,21	—
San Qi	19,26	—
San Leng	19,26	—
Ren Dong Teng	19,32	—
Wang Bu Liu Xing	19,38	—
Tian Men Dong	19,86	—
Mu Gua	20,04	—
Long Yan Rou	20,08	—
(Huai) Niu Xi	20,40	—
Jie Geng	21,04	—
Fu Zi	21,27	—
Zhi Mu	21,61	—
Bai Xian Pi	21,97	—
Jin Yin Hua	22,09	—
Dang Gui	22,20	—
Bai Mao Gen	22,21	—
Yu Zhu	22,27	—
Chi Shao (Yao)	22,55	—
Bai Zhu	22,83	—
Zhi Ke	23,89	—
Yan Hu Suo	23,90	—
Sang Zhi	24,16	—
Long Dan (Cao)	24,42	—
Jiao Gu Lan	24,79	—
Qin Jiao	24,80	—
Chai Hu	25,16	—
Tu Fu Ling	25,20	—
Ma Huang	25,45	—
Cang Zhu	25,69	—
Fu Shen	25,96	—
Huang Qin	26,27	—
Zi Wan	26,88	—
Wu Wei Zi	26,93	—
Hou Po	27,24	—
Ma Huang Gen	27,42	—
Fang Ji	27,70	—
Lu Gen	28,85	—
Yu Jin	29,41	—
Mao Dong Qing	29,61	—
Dan Shen	29,61	—
Che Qian Zi	30,09	—
Yin Yang Huo	30,57	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Mang Xiao	33,21	—
Suan Zao Ren	33,28	—
Dan Dou Chi	34,00	—
Mai Men Dong	36,00	—
Qing Pi	36,07	—
(Shi) Chang Pu	36,36	—
Ze Xie	38,49	—
Gan Cao	38,72	—
Xiang Fu	39,01	—
Ba Ji Tian	39,16	—
Hong Jing Tian	39,91	—
Gan Jiang	40,31	—
Fang Feng	40,36	—
Wu Yao	40,88	—
Sha Shen (Bei)	41,00	—
Ban Zhi Lian	41,98	—
Chuang Mu Xiang	44,12	—
Ju Hua	44,53	—
Bai He	44,82	—
Qiang Huo	45,18	—
Huang Lian	45,19	—
Lai Fu Zi	46,16	—
E Zhu	48,59	—
Xian He Cao	48,85	—
Du Zhong	49,33	—
Chuan Lian Zi	49,62	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
61956	61956	0,00	5,84
62275	62275	0,00	6,26
62601	62601	0,00	8,30
62602	62602	0,00	7,76
61955	61955	0,00	5,94
62435	62435	0,00	8,58
62436	62436	0,00	7,87

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Bai Xian Pi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60208-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Bai Xian Pi; Dictamni cortex; Dictamni dasycarpi cortex radices

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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Bai Xian Pi	2	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Bai Xian Pi* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	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 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bai Xian Pi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Bai Xian Pi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
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

- 13 087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 1 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bai Xian Pi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Bai Xian Pi	G090H0515121	1

- 852 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 515 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	4	156	4	25 637
Typ B	6	79	1	13 081
Typ C	1	0	1	851

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	99,9709 % (> 99,9560 %)	97,5000 % (> 95,6250 %)
Typ B	99,9419 % (> 99,9130 %)	98,7500 % (> 95,0000 %)
Typ C	99,9225 % (> 99,3397 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Bai Xian Pi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dan Dou Chi	3,54	—
Ye Jiao Teng	5,48	—
Tu Fu Ling	6,02	—
Ling Zhi	7,25	—
Mao Dong Qing	8,32	—
Yin Yang Huo	8,81	—
Ren Dong Teng	10,34	—
Yu Jin	10,46	—
Bai Bian Dou	10,51	—
Lian Zi	11,00	—
Hou Po	11,12	—
Yuan Zhi	12,08	—
Shen Qu	13,42	—
Qiang Huo	13,90	—
Rou Gui	14,16	—
Chai Hu	14,98	—
Ji Xue Teng	15,41	—
Che Qian Zi	16,19	—
He Huan Pi	17,68	—
Gou Teng	17,77	—
Dan Shen	18,02	—
Yan Hu Suo	18,91	—
Ban Xia (Jiang)	19,27	—
Ma Huang Gen	19,30	—
Ji Li	20,12	—
Du Zhong	20,34	—
Lian Qiao	20,62	—
Shan Yao	20,64	—
Jiao Gu Lan	21,07	—
Fang Ji	21,07	—
Pi Pa Ye	21,13	—
Huo Ma Ren	21,27	—
Sheng Jiang	21,43	—
Jin Yin Hua	21,51	—
Ma Huang	21,82	—
Chen Pi	22,23	—
Chuan Xiong	22,33	—
Gui Zhi	22,38	—
Qing Pi	23,16	—
Bai Shao Yao	23,82	—
Fu Xiao Mai	24,24	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Mu Dan Pi	24,39	—
Zhi Ke	24,58	—
Yi Yi Ren	24,90	—
Zi Hua Di Ding	25,59	—
Hong Jing Tian	25,69	—
Tao Ren	25,90	—
Di Gu Pi	26,44	—
Fu Zi	26,66	—
Gua Lou	26,66	—
Huang Lian	27,62	—
Tian Hua Fen	27,92	—
Zhe Bei Mu	28,84	—
Fu Ling	28,98	—
Tai Zi Shen	29,57	—
Wu Wei Zi	29,81	—
Long Yan Rou	30,71	—
Cang Zhu	31,66	—
Ci Wu Jia	31,78	—
Fu Shen	32,16	—
Ban Zhi Lian	32,65	—
Gou Qi Zi	32,85	—
Fo Shou	33,02	—
Da Zao	34,47	—
Mang Xiao	34,96	—
Huang Bai	35,39	—
Tian Men Dong	35,45	—
Bai Zi Ren	37,48	—
Sang Zhi	37,68	—
Zhu Ru	38,68	—
Yu Zhu	39,48	—
Suan Zao Ren	39,86	—
Pu Gong Ying	40,10	—
San Qi	40,59	—
Jie Geng	40,87	—
Chi Shao (Yao)	41,67	—
Wang Bu Liu Xing	42,10	—
Dang Gui Wei	42,64	—
Ze Xie	42,87	—
Zhi Mu	43,45	—
Huang Qin	43,66	—
Shan Yu Rou	43,74	—
Bai He	43,79	—
Dang Shen	44,15	—
Chuang Mu Xiang	44,96	—
Dang Gui	45,96	—
Bai Zhu	46,10	—
Chuan Lian Zi	46,52	—
Zi Su Zi	47,41	—
Cang Er Zi	48,15	—
Jiang Huang	48,94	—
Xi Xian Cao	49,44	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62450	62450	0,00	4,54
62449	62449	0,00	4,71
62285	62285	0,00	3,54
62286	62286	0,00	3,64

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Bai Zhu
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60015-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Bai Zhu	4	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Bai Zhu* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Bai Zhu	G041HS064SG1	62651	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bai Zhu	G041HS064SG1	62652	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bai Zhu*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 25 521 Spektren aus insgesamt 315 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Bai Zhu*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
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
PhytoComm	Bai Zhu	G041HS064SG1	62651 [†]	20
PhytoComm	Bai Zhu	G041HS064SG1	62652 [†]	20

- 13 027 Spektren aus insgesamt 316 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

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

- 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 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.

[†]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	4	277	3	25 517
Typ B	8	136	4	13 019
Typ C	1	1	7	844

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	99,9903 % (> 99,9754 %)	98,9286 % (> 97,8571 %)
Typ B	99,9612 % (> 99,9323 %)	97,1429 % (> 95,0000 %)
Typ C	99,9483 % (> 99,3598 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Bai Zhu* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Jie Geng	3,41	—
Jiao Gu Lan	8,87	—
Jin Yin Hua	10,30	—
Mu Dan Pi	11,05	—
Hong Jing Tian	11,18	—
Dang Shen	12,33	—
Huang Qi	12,86	—
Di Gu Pi	13,00	—
Shan Yu Rou	13,11	—
Shan Yao	13,61	—
Chuan Xiong	14,13	—
Gou Qi Zi	14,19	—
Sang Zhi	15,04	—
Dang Gui Wei	15,41	—
San Leng	15,52	—
Dan Shen	15,69	—
Mu Gua	16,19	—
Yuan Zhi	16,80	—
Chen Pi	17,06	—
Wu Wei Zi	17,22	—
Zi Hua Di Ding	17,64	—
Mai Men Dong	17,84	—
Zhi Ke	17,94	—
Cang Zhu	17,95	—
Gua Lou	18,43	—
Pi Pa Ye	18,58	—
Chuang Mu Xiang	19,00	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
She Gan	19,17	—
San Qi	19,18	—
Suan Zao Ren	19,56	—
Bai He	19,76	—
Qing Pi	19,89	—
Lian Qiao	19,94	—
Chuan Lian Zi	20,07	—
Bai Bian Dou	20,36	—
Chai Hu	20,97	—
Fang Ji	21,15	—
Zhi Mu	22,42	—
Hong Hua	22,57	—
Ji Li	22,59	—
Hou Po	22,68	—
Ren Dong Teng	22,72	—
Gan Cao	22,98	—
Yu Zhu	23,38	—
Mao Dong Qing	23,41	—
Long Dan (Cao)	23,59	—
Bai Shao Yao	23,70	—
Bai Mao Gen	23,90	—
Qin Jiao	24,47	—
Gui Zhi	24,54	—
Lian Zi	24,61	—
Zhe Bei Mu	25,15	—
Cang Er Zi	25,76	—
Chi Shao (Yao)	25,91	—
Yin Yang Huo	26,33	—
Yan Hu Suo	26,37	—
Long Yan Rou	26,89	—
Fu Zi	26,91	—
Du Huo	26,95	—
Ye Jiao Teng	26,98	—
Tian Hua Fen	27,00	—
Lu Gen	27,36	—
Bai Xian Pi	27,51	—
Huang Bai	27,64	—
(Huai) Niu Xi	27,78	—
Lai Fu Zi	27,81	—
Ma Huang	27,91	—
Sheng Jiang	28,26	—
Shen Qu	28,34	—
Qiang Huo	29,25	—
Mang Xiao	29,32	—
Tai Zi Shen	29,83	—
Dan Dou Chi	29,83	—
Rou Gui	29,88	—
Gan Jiang	29,97	—
Dang Gui	30,20	—
Huang Qin	30,24	—
He Huan Pi	30,55	—
Ji Xue Teng	30,63	—
Sang Ye	30,66	—
Du Zhong	30,91	—
Tu Fu Ling	31,04	—
Bai Zi Ren	31,62	—
Zi Wan	31,91	—
Ling Zhi	32,45	—
(Shi) Chang Pu	32,72	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gou Teng	33,65	—
Da Zao	33,89	—
Tao Ren	34,31	—
Xiang Fu	34,46	—
Tian Men Dong	34,61	—
Huang Lian	34,86	—
Ba Ji Tian	35,50	—
Yi Mu Cao	35,66	—
Ban Zhi Lian	36,32	—
Ze Xie	37,33	—
Fu Xiao Mai	37,65	—
Ci Wu Jia	37,81	—
Ban Xia (Jiang)	37,82	—
Fu Ling	37,90	—
Huo Ma Ren	38,28	—
E Zhu	38,43	—
Yu Jin	39,34	—
Pu Gong Ying	39,70	—
Ma Huang Gen	39,74	—
Che Qian Zi	41,03	—
Fang Feng	41,49	—
Fo Shou	41,91	—
Niu Bang Zi	41,96	—
Yi Yi Ren	42,31	—
Zi Su Zi	42,90	—
Zhu Ru	43,83	—
Sha Shen (Bei)	44,26	—
Xie Bai	44,74	—
Mai Ya	44,87	—
Ku Shen	46,43	—
Wu Mei	46,73	—
Xi Xian Cao	48,06	—
Wu Yao	48,21	—
Mo Yao	48,74	—
Jiang Huang	49,08	—
Fu Shen	49,79	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62385	62385	0,00	4,96
62219	62219	0,00	3,41
61837	61837	0,00	6,27
62651	62651	0,00	9,22

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62220	62220	0,00	4,06
62652	62652	0,00	8,87
62386	62386	0,00	5,28

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Bai Zi Ren
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60197-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Bai Zi Ren; Biotae orientalis semen; Platycladi semen

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Bai Zi 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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Bai Zi Ren	1	0	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Bai Zi Ren* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 Zi Ren* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Bai Zi Ren	G052HS187SK1	62659	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bai Zi Ren	G052HS187SK1	62660	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bai Zi Ren*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 Zi Ren*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Bai Zi Ren	G052HS187SK1	62659 [†]	20
PhytoComm	Bai Zi Ren	G052HS187SK1	62660 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Bai Zi Ren*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Bai Zi Ren	g952f110315	1
Phytocomm	Bai Zi Ren	G052HS187	2
Phytocomm	Bai Zi Ren	g052f110315	1

- 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 Zi Ren* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Bai Zi 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	25 721
Typ B	0	37	3	13 127
Typ C	0	0	4	849

Die Substanz/Substanzgruppe *Bai Zi 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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	92,5000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8246 %)	k.A. (k.A.)

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

[†]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.

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Bai Zi Ren* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Lian Zi	6,05	—
Ban Xia (Jiang)	8,13	—
Bai Bian Dou	8,16	—
Ji Li	8,42	—
Ling Zhi	10,39	—
Bai Shao Yao	10,70	—
Rou Gui	10,91	—
Shen Qu	10,91	—
Fu Xiao Mai	11,06	—
He Huan Pi	11,55	—
Huo Ma Ren	11,61	—
Tai Zi Shen	12,61	—
Di Gu Pi	13,12	—
Sheng Jiang	13,26	—
Gui Zhi	13,90	—
Yuan Zhi	14,41	—
Ci Wu Jia	14,63	—
Tian Hua Fen	14,65	—
Shan Yao	14,84	—
Gua Lou	15,47	—
Zhe Bei Mu	15,60	—
Pi Pa Ye	15,67	—
Ren Dong Teng	16,51	—
Zhu Ru	16,59	—
Tao Ren	16,69	—
Tu Fu Ling	17,09	—
Bai Xian Pi	17,09	—
San Qi	17,23	—
Chen Pi	17,43	—
Chuan Xiong	17,55	—
Lian Qiao	17,66	—
Ye Jiao Teng	18,30	—
Dang Shen	18,95	—
Tian Men Dong	19,18	—
Fu Ling	19,30	—
Yi Yi Ren	19,48	—
Mao Dong Qing	20,00	—
Dang Gui Wei	20,69	—
Gou Teng	20,76	—
Dan Shen	22,27	—
Wang Bu Liu Xing	22,65	—
Fu Zi	22,93	—
Yu Zhu	22,97	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fo Shou	22,98	—
Suan Zao Ren	23,68	—
Yu Jin	23,90	—
Cang Zhu	24,11	—
Jiao Gu Lan	25,22	—
Ji Xue Teng	25,30	—
Dang Gui	25,89	—
Chai Hu	25,89	—
Da Zao	26,64	—
Long Yan Rou	26,67	—
Zhi Mu	27,06	—
Hou Po	27,12	—
Dan Dou Chi	27,28	—
Shan Yu Rou	27,89	—
Ma Huang Gen	28,16	—
Yan Hu Suo	30,08	—
Zhi Ke	30,14	—
Che Qian Zi	30,27	—
Gou Qi Zi	31,09	—
Jin Yin Hua	31,41	—
Hong Jing Tian	31,58	—
Yin Yang Huo	31,86	—
Fang Ji	32,63	—
Ma Huang	32,75	—
Wu Wei Zi	33,22	—
Fu Shen	36,08	—
Huang Qin	37,48	—
Mang Xiao	39,53	—
Qing Pi	40,14	—
Mu Dan Pi	40,35	—
Chuang Mu Xiang	40,80	—
Qiang Huo	41,30	—
Ze Xie	41,75	—
Chuan Lian Zi	42,32	—
Bai Zhu	43,15	—
Jie Geng	44,41	—
Sang Zhi	44,56	—
Du Zhong	45,02	—
Huang Lian	46,55	—
Gan Cao	48,87	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62660	62660	0,00	6,05
62659	62659	0,00	6,31

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ban Xia (Jiang)**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 60019-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Ban Xia (Jiang)	2	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ban Xia (Jiang)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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)	G191HS090QL1	62201	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ban Xia (Jiang)	G191HS090QL1	62202	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ban Xia (Jiang)	G191HS090SH1	62599	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ban Xia (Jiang)	G191HS090SH1	62600	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 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.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Ban Xia (Jiang)	G191HS090QL1	62201 [†]	20
PhytoComm	Ban Xia (Jiang)	G191HS090QL1	62202 [†]	20
PhytoComm	Ban Xia (Jiang)	G191HS090SH1	62599 [†]	20
PhytoComm	Ban Xia (Jiang)	G191HS090SH1	62600 [†]	20

- 13 087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Ban Xia (Jiang)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

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

- 851 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 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	3	159	1	25 638
Typ B	9	77	3	13 078
Typ C	0	0	2	851

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* (*Erkennungsrates*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrates
Typ A	99,9903 % (> 99,9754 %)	99,3750 % (> 97,5000 %)
Typ B	99,9491 % (> 99,9202 %)	96,2500 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8279 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ban Xia (Jiang)* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sheng Jiang	4,16	—
Di Gu Pi	4,34	—
Rou Gui	4,69	—
Zhu Ru	5,42	—
Gui Zhi	6,43	—
Yi Yi Ren	7,14	—
Lian Zi	8,01	—
Bai Shao Yao	8,33	—
He Huan Pi	8,35	—
Fu Xiao Mai	8,70	—
Bai Bian Dou	8,86	—
Zhe Bei Mu	9,89	—
Ci Wu Jia	10,63	—
Shen Qu	10,95	—
Ji Li	11,85	—
Ji Xue Teng	11,90	—
Tao Ren	12,37	—
Fu Ling	12,50	—
Tai Zi Shen	12,60	—
Bai Zi Ren	13,08	—
Gou Teng	13,23	—
Ling Zhi	16,10	—
Tian Hua Fen	16,11	—
Huo Ma Ren	17,30	—
Gua Lou	17,31	—
Fo Shou	17,39	—
Ye Jiao Teng	17,49	—
Pi Pa Ye	18,76	—
Wang Bu Liu Xing	18,79	—
Da Zao	19,24	—
Bai Xian Pi	19,43	—
Yuan Zhi	19,50	—
Ma Huang Gen	19,59	—
Fu Shen	19,62	—
Long Yan Rou	20,02	—
Shan Yao	20,28	—
Tian Men Dong	21,28	—
Lian Qiao	21,82	—
Yan Hu Suo	22,95	—
Chen Pi	23,45	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yu Jin	25,62	—
Ren Dong Teng	26,55	—
Chuan Xiong	26,62	—
Dang Shen	27,20	—
Fu Zi	28,49	—
Zhi Mu	28,52	—
Tu Fu Ling	28,72	—
Shan Yu Rou	29,58	—
Huang Qin	30,97	—
Zhi Ke	31,00	—
Dan Shen	31,50	—
Wu Wei Zi	31,68	—
Fang Ji	31,70	—
Jin Yin Hua	31,83	—
Jiao Gu Lan	32,41	—
Dang Gui Wei	32,95	—
Dan Dou Chi	33,72	—
Yu Zhu	33,72	—
Yin Yang Huo	34,34	—
Ma Huang	34,98	—
San Qi	35,20	—
Mao Dong Qing	35,40	—
Dang Gui	35,88	—
Hou Po	37,11	—
Che Qian Zi	38,46	—
Cang Zhu	39,11	—
Mang Xiao	39,43	—
Chai Hu	41,25	—
Bai Zhu	44,85	—
Suan Zao Ren	45,01	—
Sang Zhi	45,56	—
Huang Lian	46,16	—
Hong Jing Tian	46,28	—
Jie Geng	46,71	—
Gou Qi Zi	48,05	—
Ze Xie	48,10	—
Gan Cao	48,10	—
Qiang Huo	49,78	—
Mai Men Dong	50,00	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62599	62599	0,00	6,12

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62202	62202	0,00	4,62
62600	62600	0,00	6,04
62201	62201	0,00	4,16

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ban Zhi Lian
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60038-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Ban Zhi Lian	1	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ban Zhi Lian* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	G224H0528821	62753	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ban Zhi Lian	G224H0528821	62754	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 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.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Ban Zhi Lian	G224H0528821	62753 [†]	20
PhytoComm	Ban Zhi Lian	G224H0528821	62754 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Ban Zhi Lian*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

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

- 849 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 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	25 721
Typ B	0	39	1	13 127
Typ C	0	0	4	849

Die Substanz/Substanzgruppe *Ban Zhi 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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	97,5000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8246 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ban Zhi Lian* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sheng Jiang	16,18	—
Bai He	16,71	—
Tu Fu Ling	18,84	—
Gui Zhi	19,50	—
Mai Ya	21,99	—
Sang Zhi	23,43	—
San Qi	24,23	—
Mang Xiao	25,25	—
Rou Gui	25,90	—
Fu Ling	26,11	—
Bai Xian Pi	27,65	—
Chuan Xiong	28,09	—
E Zhu	28,48	—
Lian Zi	28,57	—
Mu Dan Pi	28,63	—
Di Gu Pi	29,36	—
Ji Xue Teng	30,48	—
San Leng	30,53	—
Yan Hu Suo	30,74	—
Tian Hua Fen	31,74	—
Bai Zhu	32,36	—
Long Dan (Cao)	32,54	—
Zhu Ling	32,75	—
Ji Li	33,00	—
Gou Teng	33,31	—
Shan Yao	33,47	—
Jiang Huang	33,60	—
Ban Xia (Jiang)	33,68	—
Chuan Lian Zi	34,22	—
Ye Jiao Teng	35,24	—
She Gan	35,44	—
Jie Geng	35,73	—
Chai Hu	36,89	—
Dan Dou Chi	36,93	—
Bai Bian Dou	36,95	—
Bai Shao Yao	37,29	—
Lu Gen	37,43	—
Yuan Zhi	37,53	—
Yi Yi Ren	37,66	—
Fo Shou	37,93	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ling Zhi	38,16	—
Dang Gui	38,19	—
(Bai) Dou Kou	38,57	—
Zhu Ru	38,73	—
He Huan Pi	39,25	—
Fang Ji	39,31	—
Zhi Ke	39,34	—
Shen Qu	39,60	—
Dang Shen	39,61	—
Tian Men Dong	39,93	—
Ma Huang Gen	40,16	—
Mao Dong Qing	40,24	—
Ren Dong Teng	40,66	—
Mai Men Dong	40,67	—
Sha Shen (Bei)	40,82	—
Qin Jiao	41,44	—
Du Huo	42,06	—
Yu Jin	42,09	—
Zhi Mu	42,90	—
Sha Ren	42,91	—
Wu Wei Zi	43,16	—
Gan Jiang	43,69	—
Da Zao	44,09	—
Qiang Huo	44,15	—
(Shi) Chang Pu	44,44	—
Huo Ma Ren	44,54	—
Wang Bu Liu Xing	44,95	—
Qing Pi	45,18	—
Huang Lian	45,44	—
Xie Bai	45,83	—
Chen Pi	46,05	—
Ba Ji Tian	46,51	—
Zi Su Zi	46,59	—
Gou Qi Zi	46,66	—
Jin Yin Hua	46,99	—
Du Zhong	46,99	—
Tai Zi Shen	47,10	—
Cang Er Zi	47,23	—
Cang Zhu	47,36	—
Xiang Fu	47,47	—
Fu Shen	47,58	—
Huang Qi	47,64	—
Yi Mu Cao	47,71	—
Dang Gui Wei	47,92	—
Yin Yang Huo	48,67	—
Dan Shen	48,90	—
Lai Fu Zi	49,29	—
Fu Xiao Mai	49,51	—
(Huai) Niu Xi	49,59	—
Lian Qiao	49,65	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62754	62754	0,00	16,49
62753	62753	0,00	16,18

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Bu Gu Zhi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60023-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Bu Gu Zhi	2	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Bu Gu Zhi* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 39 821 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.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 13 087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Bu Gu Zhi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Bu Gu Zhi	G205H1247222	2
Phytocomm	Bu Gu Zhi	g205h1247222	1
Phytocomm	Bu Gu Zhi	G205H1247421	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 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	25 641
Typ B	2	80	0	13 085
Typ C	1	2	3	847

Die Substanz/Substanzgruppe *Bu Gu 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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	99,9709 % (> 99,9420 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,9419 % (> 99,3538 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Bu Gu Zhi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ma Bian Cao	6,77	—
Dan Zhu Ye	8,46	—
Yin Chen Hao	11,46	—
Sang Bai Pi	14,27	—
He Shou Wu	14,54	—
Jing Jie	17,32	—
Sha Ren	18,15	—
Du Zhong	18,24	—
Gu Sui Bu	18,45	—
Xu Duan	20,43	—
Gui Zhi	21,74	—
Xian He Cao	21,94	—
Sang Ji Sheng	22,85	—
He Huan Pi	24,16	—
Tu Si Zi	24,85	—
Yu Xing Cao	25,22	—
Yin Yang Huo	25,26	—
Wu Zhu Yu	25,89	—
Yi Mu Cao	26,10	—
Nü Zhen Zi	28,05	—
(Sheng) Di Huang	28,98	—
Jin Qian Cao	30,14	—
Dan Shen	32,69	—
Mang Xiao	32,69	—
Wu Jia Pi	33,26	—
Fu Zi	33,97	—
Yu Jin	34,72	—
Huang Bo	35,36	—
Gou Teng	35,90	—
Zhi Shi	36,36	—
Qiang Huo	36,48	—
Ji Li	39,01	—
Xuan Shen	40,23	—
Ge Gen	40,69	—
Sang Ye	40,77	—
Xia Ku Cao	41,13	—
Hou Po	41,29	—
Chen Pi	41,40	—
Hu Zhang	41,52	—
Bai Hua She She Cao	41,95	—
Fang Feng	42,17	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Pu Gong Ying	42,37	—
Jiang Huang	42,84	—
(Bai) Dou Kou	44,88	—
Wu Yao	45,08	—
Xin Yi	45,50	—
Han Lian Cao	46,13	—
Huang Jing	46,40	—
Hong Jing Tian	46,74	—
Hua Shi	47,48	—
Huang Lian	48,25	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62487	62487	0,00	19,97
61939	61939	0,00	7,02
62488	62488	0,00	19,88
61940	61940	0,00	6,77

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Cang Er Zi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60054-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Cang Er Zi	3	0	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Cang Er Zi* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Cang Er Zi	G251H1401921	62755	40	beim Lieferant
PhytoComm	Cang Er Zi	G251H1401921	62756	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cang Er Zi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 481 Spektren aus insgesamt 316 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Cang Er Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
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
PhytoComm	Cang Er Zi	G251H1401921	62755 [†]	20
PhytoComm	Cang Er Zi	G251H1401921	62756 [†]	20

- 13 007 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

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

- 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 *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.

[†]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	320	0	25 481
Typ B	0	160	0	13 007
Typ C	1	1	3	848

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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9421 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	99,5349 % (> 98,9472 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Cang Er Zi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zi Su Zi	9,97	—
Shan Yao	12,02	—
Bai Bian Dou	14,43	—
E Zhu	16,58	—
Sang Zhi	16,71	—
Ku Shen	17,71	—
Ji Li	18,40	—
Xie Bai	19,90	—
Zhi Zi	19,92	—
Wu Wei Zi	20,31	—
San Qi	20,55	—
Gan Jiang	20,55	—
Huo Ma Ren	20,68	—
Dong Gua Zi	21,15	—
Yi Mu Cao	21,49	—
Shen Qu	21,53	—
She Gan	22,80	—
Chai Hu	22,89	—
Gou Qi Zi	23,09	—
Di Gu Pi	23,09	—
Jiang Huang	23,15	—
Chuan Lian Zi	23,22	—
Wu Mei	23,24	—
Niu Bang Zi	23,41	—
Zhi Mu	24,47	—
Jin Yin Hua	24,69	—
Gui Zhi	24,73	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Mang Xiao	24,78	—
Sha Shen (Bei)	24,81	—
Xiang Fu	25,24	—
Yan Hu Suo	25,44	—
Sheng Jiang	25,53	—
Ba Ji Tian	26,11	—
Long Dan (Cao)	26,77	—
Qing Pi	27,06	—
Mo Yao	27,20	—
Lai Fu Zi	27,30	—
Wei Ling Xian	27,76	—
Gua Lou	27,86	—
Chuan Xiong	28,43	—
Sha Ren	29,27	—
Wang Bu Liu Xing	29,32	—
Qiang Huo	29,94	—
Fang Ji	30,01	—
Chen Pi	30,03	—
Jie Geng	30,09	—
Tian Hua Fen	30,48	—
Cang Zhu	30,67	—
Dang Shen	30,98	—
Zhi Ke	30,98	—
(Huai) Niu Xi	31,10	—
Ze Xie	31,19	—
(Bai) Dou Kou	31,47	—
Bai He	31,59	—
Hou Po	32,04	—
Jiao Gu Lan	32,06	—
Fang Feng	32,24	—
Du Zhong	32,96	—
Lian Qiao	33,33	—
Mao Dong Qing	33,59	—
Huang Bai	33,75	—
(Shi) Chang Pu	34,51	—
Xi Xian Cao	34,62	—
Zi Hua Di Ding	34,72	—
Dang Gui	34,72	—
Du Huo	34,76	—
Fu Zi	34,99	—
He Huan Pi	35,06	—
Gan Cao	35,54	—
Ban Xia (Jiang)	35,59	—
Dong Kui Zi	36,00	—
Shan Yu Rou	36,06	—
Hong Hua	36,10	—
Pu Gong Ying	36,57	—
Dan Dou Chi	36,62	—
Mu Gua	36,81	—
Zi Wan	36,81	—
Suan Zao Ren	36,82	—
Sang Ye	37,02	—
Mu Dan Pi	37,46	—
Dang Gui Wei	37,78	—
Bai Mao Gen	37,91	—
Lu Gen	38,46	—
Chi Shao (Yao)	38,65	—
Ye Jiao Teng	38,72	—
Bu Gu Zhi	38,80	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ren Dong Teng	39,12	—
Dan Shen	39,18	—
Huang Qi	39,62	—
Xin Yi	40,20	—
Hong Jing Tian	40,37	—
Zhe Bei Mu	40,80	—
Wu Yao	41,11	—
Nü Zhen Zi	41,34	—
Huang Lian	41,58	—
Tu Fu Ling	41,66	—
Yuan Zhi	41,86	—
Fu Ling	41,93	—
Bai Zhu	42,19	—
Mai Men Dong	42,28	—
Lian Zi	42,53	—
Mai Ya	42,61	—
Bai Xian Pi	43,64	—
Xian He Cao	44,19	—
Huang Bo	44,28	—
Da Zao	44,44	—
Yin Yang Huo	44,53	—
Yu Jin	44,72	—
Ling Zhi	44,74	—
San Leng	47,69	—
Xia Ku Cao	48,03	—
Qin Jiao	48,49	—
Hu Zhang	49,00	—
Zhu Ling	49,09	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62755	62755	0,00	10,66
62756	62756	0,00	9,97
62156	62156	0,00	19,15
62504	62504	0,00	12,11
62155	62155	0,00	19,20
61898	61898	0,00	17,71
61897	61897	0,00	17,84
62503	62503	0,00	12,02

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

prüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Cang Zhu
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60160-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Cang Zhu	2	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Cang Zhu* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Cang Zhu	G042HS301SG1	62653	40	beim Lieferant
PhytoComm	Cang Zhu	G042HS301SG1	62654	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cang Zhu*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Cang Zhu*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Cang Zhu	G042H1402821	62387 [†]	20
PhytoComm	Cang Zhu	G042H1402821	62388 [†]	20
PhytoComm	Cang Zhu	G042HS301SG1	62653 [†]	20
PhytoComm	Cang Zhu	G042HS301SG1	62654 [†]	20

- 13 087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 1 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Cang Zhu*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Cang Zhu	g042h1402221	1

- 852 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 515 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 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	160	0	25 641
Typ B	0	80	0	13 087
Typ C	1	0	1	851

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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9422 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,9419 % (> 99,3590 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Cang Zhu* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yuan Zhi	6,02	—
Shan Yao	7,07	—
She Gan	8,06	—
Chai Hu	8,15	—
Pi Pa Ye	8,42	—
Chen Pi	9,44	—
Lian Qiao	9,55	—
Gou Qi Zi	9,91	—
Dang Gui Wei	10,30	—
Chuan Xiong	11,09	—
Chuang Mu Xiang	12,28	—
Suan Zao Ren	12,29	—
Zhi Mu	12,33	—
Bai Bian Dou	12,46	—
Shen Qu	12,51	—
Bai Shao Yao	12,60	—
Jiao Gu Lan	12,85	—
Gua Lou	12,94	—
Ji Li	13,17	—
San Qi	13,18	—
Dang Shen	13,43	—
Jin Yin Hua	14,38	—
Bai Zi Ren	14,39	—
Bai Mao Gen	14,50	—
Du Huo	14,70	—
Zi Wan	14,83	—
Lian Zi	14,89	—
Mao Dong Qing	15,19	—
Dan Shen	15,60	—
Yu Zhu	15,67	—
(Huai) Niu Xi	16,97	—
Mu Dan Pi	17,75	—
Ren Dong Teng	17,80	—
Shan Yu Rou	17,84	—
Ban Xia (Jiang)	17,97	—
Hou Po	18,13	—
Ling Zhi	18,36	—
Zhe Bei Mu	18,38	—
Xiang Fu	18,40	—
Fang Feng	18,40	—
Hong Jing Tian	18,42	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Huang Qi	18,71	—
Tai Zi Shen	18,96	—
Sang Zhi	19,20	—
Gan Jiang	19,20	—
Dang Gui	19,42	—
Lu Gen	19,81	—
Gui Zhi	19,95	—
Qing Pi	20,10	—
Xie Bai	20,47	—
Tian Hua Fen	20,52	—
Jie Geng	20,59	—
Fu Xiao Mai	20,83	—
Huo Ma Ren	20,83	—
(Shi) Chang Pu	21,02	—
Yi Mu Cao	21,09	—
San Leng	21,56	—
Fu Zi	21,59	—
Di Gu Pi	22,10	—
Ju Hua	22,35	—
Wu Wei Zi	23,06	—
Bai Zhu	23,13	—
Rou Gui	23,66	—
Sheng Jiang	23,73	—
He Huan Pi	24,04	—
Ci Wu Jia	24,12	—
Tu Fu Ling	24,27	—
Fu Ling	24,40	—
Long Yan Rou	24,88	—
Ye Jiao Teng	25,48	—
Zhi Ke	26,02	—
Long Dan (Cao)	26,07	—
Chi Shao (Yao)	26,20	—
Da Zao	26,22	—
Ba Ji Tian	26,30	—
Bai Xian Pi	26,32	—
Dan Dou Chi	26,62	—
Gou Teng	26,63	—
Fang Ji	27,16	—
Zhu Ru	27,98	—
Yin Yang Huo	28,39	—
Ji Xue Teng	28,81	—
Niu Bang Zi	29,03	—
Yan Hu Suo	29,08	—
Mang Xiao	29,26	—
Wu Yao	29,44	—
Mu Gua	29,62	—
Gan Cao	30,09	—
Lai Fu Zi	30,10	—
Tian Men Dong	30,24	—
Zi Su Zi	30,56	—
Tao Ren	30,73	—
Chuan Lian Zi	31,24	—
Jiang Huang	31,37	—
E Zhu	31,41	—
Ma Huang	31,69	—
Cang Er Zi	32,09	—
Fo Shou	32,45	—
Huang Qin	32,75	—
Yu Jin	32,96	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Che Qian Zi	32,97	—
Ku Shen	32,97	—
Yi Yi Ren	33,27	—
Qiang Huo	33,50	—
Zi Hua Di Ding	33,69	—
Bai He	34,43	—
Ze Xie	35,74	—
Du Zhong	36,41	—
Ma Huang Gen	37,71	—
Sha Ren	38,48	—
Wei Ling Xian	39,13	—
Wang Bu Liu Xing	39,26	—
(Bai) Dou Kou	40,55	—
Huang Lian	41,68	—
Xian He Cao	42,62	—
Huang Bo	42,78	—
Dong Gua Zi	42,83	—
Xin Yi	43,15	—
Ma Bian Cao	44,34	—
Pu Gong Ying	44,40	—
Zhi Zi	45,08	—
Mai Men Dong	45,60	—
Hong Hua	45,67	—
Sha Shen (Bei)	45,88	—
Gu Sui Bu	46,73	—
Huang Jing	46,78	—
Qin Jiao	47,00	—
Xu Duan	47,06	—
Fu Shen	48,13	—
Sang Ye	48,76	—
Sang Ji Sheng	50,00	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62653	62653	0,00	6,02
62387	62387	0,00	8,06
62388	62388	0,00	8,22
62654	62654	0,00	6,61

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Chai Hu
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60010-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Chai Hu	2	0	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Chai Hu* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Chai Hu	G055HS233SK1	62661	40	beim Lieferant
PhytoComm	Chai Hu	G055HS233SK1	62662	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chai Hu*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Chai Hu*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Chai Hu	G055H1055821	62375 [†]	20
PhytoComm	Chai Hu	G055H1055821	62376 [†]	20
PhytoComm	Chai Hu	G055HS233SK1	62661 [†]	20
PhytoComm	Chai Hu	G055HS233SK1	62662 [†]	20

- 13 087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Chai Hu*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

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

- 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 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	160	0	25 641
Typ B	0	78	2	13 087
Typ C	2	0	8	843

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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9422 %)	97,5000 % (> 93,7500 %)
Typ C	99,7907 % (> 99,2022 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chai Hu* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ji Li	5,58	—
Bai Bian Dou	6,12	—
Mao Dong Qing	7,52	—
Ling Zhi	7,81	—
Yuan Zhi	8,22	—
Hou Po	8,85	—
Gou Qi Zi	9,38	—
Shen Qu	9,39	—
Lian Zi	9,78	—
Ban Xia (Jiang)	9,95	—
Dan Dou Chi	10,10	—
Bai Xian Pi	10,37	—
Zhi Mu	10,94	—
Yu Jin	11,15	—
Dang Gui Wei	11,29	—
Lian Qiao	11,91	—
Du Huo	12,11	—
Cang Zhu	12,21	—
Fang Feng	12,38	—
Tu Fu Ling	12,65	—
Gua Lou	12,90	—
(Shi) Chang Pu	13,06	—
Qiang Huo	13,07	—
Ren Dong Teng	13,22	—
Yin Yang Huo	13,27	—
Zi Wan	13,57	—
Chuan Xiong	13,87	—
Pi Pa Ye	14,30	—
Fu Xiao Mai	14,57	—
She Gan	14,63	—
Jiao Gu Lan	14,70	—
Shan Yao	14,76	—
Gui Zhi	14,96	—
Lu Gen	14,98	—
Dang Gui	15,04	—
Bai Mao Gen	15,47	—
Bai Shao Yao	15,49	—
Che Qian Zi	15,58	—
(Huai) Niu Xi	15,65	—
Rou Gui	15,66	—
Dan Shen	16,09	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gan Jiang	16,21	—
Fu Zi	16,40	—
Qing Pi	16,62	—
Hong Jing Tian	17,08	—
Fu Ling	17,18	—
Sheng Jiang	17,60	—
Jin Yin Hua	17,96	—
Sang Zhi	18,40	—
Yan Hu Suo	18,45	—
Chen Pi	18,55	—
Yi Yi Ren	18,79	—
Ye Jiao Teng	19,37	—
Yi Mu Cao	19,72	—
Xie Bai	20,21	—
Di Gu Pi	20,50	—
Ju Hua	20,62	—
Ba Ji Tian	20,75	—
He Huan Pi	20,89	—
Du Zhong	21,13	—
San Leng	21,18	—
Tian Hua Fen	21,47	—
Huo Ma Ren	21,64	—
Xiang Fu	21,94	—
Fang Ji	22,08	—
Ma Huang Gen	22,65	—
Gou Teng	22,70	—
Bai Zi Ren	22,83	—
Mu Dan Pi	22,97	—
Huang Qi	23,46	—
Zhe Bei Mu	23,80	—
Wu Yao	23,95	—
Wu Wei Zi	24,33	—
Suan Zao Ren	24,57	—
Dang Shen	24,91	—
Jie Geng	25,41	—
Tai Zi Shen	25,87	—
Zhu Ru	25,91	—
Jiang Huang	25,99	—
Ma Huang	26,01	—
Tao Ren	26,22	—
Long Dan (Cao)	26,28	—
Zi Hua Di Ding	26,42	—
Ji Xue Teng	26,51	—
Xian He Cao	27,83	—
Mang Xiao	28,07	—
Wang Bu Liu Xing	28,13	—
Da Zao	28,50	—
Zi Su Zi	28,64	—
San Qi	28,68	—
Tian Men Dong	28,93	—
Ci Wu Jia	29,01	—
E Zhu	29,20	—
Huang Lian	29,47	—
Chuan Lian Zi	29,84	—
Long Yan Rou	29,85	—
Bai Zhu	30,93	—
Mu Gua	30,95	—
Lai Fu Zi	31,38	—
Niu Bang Zi	31,44	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yu Zhu	31,62	—
Ku Shen	31,75	—
Huang Bai	31,93	—
Sha Ren	32,43	—
Chuang Mu Xiang	32,52	—
Fo Shou	33,14	—
Zhi Ke	34,54	—
Shan Yu Rou	35,40	—
(Bai) Dou Kou	36,02	—
Ze Xie	37,09	—
Wei Ling Xian	37,38	—
Sha Shen (Bei)	37,53	—
Chi Shao (Yao)	38,23	—
Ma Bian Cao	38,52	—
Bai He	39,27	—
Qin Jiao	39,35	—
Huang Bo	39,35	—
Cang Er Zi	39,81	—
Huang Jing	40,29	—
Huang Qin	40,45	—
Xu Duan	40,47	—
Fu Shen	40,49	—
Gu Sui Bu	40,57	—
Pu Gong Ying	40,60	—
Xin Yi	41,10	—
Wu Zhu Yu	44,04	—
Nü Zhen Zi	44,10	—
Mai Men Dong	44,32	—
Sang Bai Pi	45,23	—
Xi Xian Cao	45,28	—
He Shou Wu	45,43	—
Zhi Zi	45,91	—
Ge Gen	46,15	—
Sang Ye	46,44	—
Yin Chen Hao	47,14	—
Dong Gua Zi	47,17	—
Sang Ji Sheng	47,79	—
Mai Ya	47,88	—
Ban Zhi Lian	48,48	—
Gan Cao	48,51	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62376	62376	0,00	9,53
62662	62662	0,00	5,58
62375	62375	0,00	9,38
62661	62661	0,00	6,12

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Che Qian Zi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60255-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Che Qian Zi	1	0	4

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Che Qian Zi* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	G192HS120SH1	62607	40	beim Lieferant
PhytoComm	Che Qian Zi	G192HS120SH1	62608	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 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.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Che Qian Zi	G192HS120SH1	62607 [†]	20
PhytoComm	Che Qian Zi	G192HS120SH1	62608 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Che Qian Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Che Qian Zi	410704805	1
Phytocomm	Che Qian Zi	G192H0723421	2
PhytoComm	Che Qian Zi	G192H0723321	2
PhytoComm	Che Qian Zi	G192H0723621	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 *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	79	1	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	0	0	6	847

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 % (> 99,9703 %)	98,7500 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8235 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Che Qian Zi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Hou Po	5,76	—
Yu Jin	7,96	—
Ling Zhi	9,68	—
Chai Hu	9,99	—
Yin Yang Huo	10,37	—
Ren Dong Teng	10,47	—
Bai Xian Pi	10,66	—
Bai Bian Dou	11,58	—
Ji Li	12,13	—
Du Zhong	12,18	—
Dan Dou Chi	12,26	—
Yan Hu Suo	12,35	—
Qiang Huo	13,73	—
Shen Qu	13,97	—
Fang Ji	14,03	—
Mao Dong Qing	14,46	—
Pi Pa Ye	14,50	—
Chuan Xiong	14,74	—
Yuan Zhi	15,11	—
Shan Yao	15,37	—
Ma Huang Gen	16,95	—
Ban Xia (Jiang)	17,91	—
Lian Zi	17,96	—
Lian Qiao	18,35	—
Dan Shen	19,71	—
He Huan Pi	19,95	—
Jiao Gu Lan	20,03	—
Qing Pi	20,09	—
Chen Pi	20,11	—
Ye Jiao Teng	20,28	—
Rou Gui	20,50	—
Yi Yi Ren	20,63	—
Tu Fu Ling	20,69	—
Hong Jing Tian	20,95	—
Gou Teng	21,05	—
Fu Xiao Mai	21,78	—
Sheng Jiang	22,45	—
Mu Dan Pi	22,75	—
Fu Ling	22,93	—
Ma Huang	23,17	—
Bai Shao Yao	23,19	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zi Hua Di Ding	23,19	—
Ji Xue Teng	23,45	—
Tian Hua Fen	23,46	—
Huo Ma Ren	23,52	—
Jin Yin Hua	24,38	—
Gui Zhi	24,61	—
Huang Lian	25,41	—
Gua Lou	25,70	—
Fu Zi	25,83	—
Zhu Ru	26,12	—
Tao Ren	27,47	—
Wu Wei Zi	27,79	—
Da Zao	28,74	—
Bai Zi Ren	29,63	—
Tai Zi Shen	29,96	—
Cang Zhu	30,02	—
Wang Bu Liu Xing	30,73	—
Di Gu Pi	31,65	—
Zhe Bei Mu	32,25	—
Huang Bai	33,14	—
Ci Wu Jia	33,29	—
Suan Zao Ren	33,97	—
Pu Gong Ying	34,07	—
Gou Qi Zi	34,76	—
Mang Xiao	35,37	—
Xi Xian Cao	35,88	—
Fo Shou	36,82	—
San Qi	37,18	—
Fu Shen	37,55	—
Zhi Ke	37,82	—
Tian Men Dong	40,47	—
Sang Zhi	41,04	—
Long Yan Rou	42,53	—
Jiang Huang	42,65	—
Jie Geng	42,77	—
Chi Shao (Yao)	43,21	—
Yu Zhu	43,21	—
Cang Er Zi	43,51	—
Shan Yu Rou	43,69	—
Ze Xie	44,21	—
Sang Ye	44,49	—
Dang Gui Wei	45,20	—
Xia Ku Cao	45,39	—
Huang Qin	45,59	—
Zhi Mu	45,77	—
Dang Gui	46,21	—
Bai He	47,35	—
Ban Zhi Lian	47,44	—
Chuang Mu Xiang	47,91	—
E Zhu	48,66	—
Zi Su Zi	50,31	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62608	62608	0,00	5,76
62607	62607	0,00	6,10

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Chen Pi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60009-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Chen Pi	3	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Chen Pi* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Chen Pi	G073HS254SG1	62669	40	beim Lieferant
PhytoComm	Chen Pi	G073HS254SG1	62670	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chen Pi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 561 Spektren aus insgesamt 316 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Chen Pi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Chen Pi	G073H1128821	62377 [†]	20
PhytoComm	Chen Pi	G073H1128821	62378 [†]	20
PhytoComm	Chen Pi	G073HS254RR1	62445 [†]	20
PhytoComm	Chen Pi	G073HS254RR1	62446 [†]	20
PhytoComm	Chen Pi	G073HS254SG1	62669 [†]	20
PhytoComm	Chen Pi	G073HS254SG1	62670 [†]	20

- 13 047 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chen Pi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

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

- 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 *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	240	0	25 561
Typ B	0	120	0	13 047
Typ C	0	0	4	849

[†]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 *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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9421 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8246 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chen Pi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chuan Xiong	6,98	—
Gou Qi Zi	7,50	—
Yu Zhu	7,63	—
Gua Lou	8,27	—
Cang Zhu	9,70	—
Fang Feng	9,75	—
Dang Gui Wei	10,08	—
Yuan Zhi	10,36	—
Zhi Mu	10,50	—
Fo Shou	10,90	—
Pi Pa Ye	11,07	—
Ye Jiao Teng	11,64	—
Bai Shao Yao	12,17	—
Da Zao	12,83	—
Wu Yao	13,76	—
Long Yan Rou	13,85	—
Ren Dong Teng	14,27	—
San Qi	14,35	—
Gu Sui Bu	14,41	—
Zhe Bei Mu	14,44	—
Shen Qu	14,77	—
Dang Shen	15,02	—
Xu Duan	15,03	—
Tian Men Dong	15,10	—
Gui Zhi	15,11	—
Hong Jing Tian	15,58	—
Shan Yao	15,77	—
Huang Jing	15,84	—
Lian Qiao	15,92	—
Tao Ren	15,92	—
Tai Zi Shen	16,10	—
Lian Zi	16,53	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Lu Gen	16,72	—
Jin Yin Hua	16,73	—
Dan Shen	17,30	—
Tu Fu Ling	17,51	—
Ji Li	17,73	—
Yi Mu Cao	17,73	—
Bai Bian Dou	17,76	—
He Huan Pi	18,21	—
Bai Zi Ren	18,34	—
Ma Huang	18,51	—
Dang Gui	18,57	—
Yu Jin	19,17	—
Di Gu Pi	19,27	—
Fu Zi	19,28	—
Ma Bian Cao	19,38	—
Chuang Mu Xiang	19,75	—
Jiao Gu Lan	19,83	—
Rou Gui	20,21	—
Ci Wu Jia	20,37	—
Qiang Huo	20,66	—
Shan Yu Rou	20,85	—
Huo Ma Ren	20,86	—
Gou Teng	21,15	—
Bai Zhu	21,16	—
Jie Geng	21,51	—
Hou Po	21,89	—
Xian He Cao	21,93	—
Sang Bai Pi	22,12	—
Yin Chen Hao	22,51	—
Ju Hua	22,53	—
Mao Dong Qing	22,53	—
Ban Xia (Jiang)	22,79	—
Yin Yang Huo	23,01	—
Ji Xue Teng	23,26	—
Zhi Ke	23,33	—
Tian Hua Fen	23,57	—
Sha Ren	24,11	—
Jiang Huang	24,12	—
Bai Xian Pi	24,29	—
Wu Wei Zi	24,30	—
Sheng Jiang	24,57	—
Chai Hu	24,59	—
Fu Xiao Mai	24,72	—
Sang Ji Sheng	25,06	—
Du Huo	25,08	—
Gan Cao	25,18	—
Fu Ling	25,24	—
Mu Dan Pi	25,43	—
Nü Zhen Zi	25,59	—
He Shou Wu	25,96	—
Ling Zhi	26,01	—
Wu Zhu Yu	26,49	—
Huang Qin	26,53	—
Gan Jiang	26,95	—
Huang Bo	27,66	—
Suan Zao Ren	27,79	—
Ze Xie	28,07	—
(Shi) Chang Pu	28,14	—
Dan Dou Chi	28,38	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yan Hu Suo	28,95	—
Sang Zhi	29,09	—
Mang Xiao	29,18	—
Zhu Ru	29,42	—
Che Qian Zi	29,50	—
Zi Wan	30,07	—
She Gan	30,41	—
Fang Ji	31,01	—
Qing Pi	31,42	—
Zi Hua Di Ding	32,26	—
Ba Ji Tian	33,40	—
Yi Yi Ren	33,52	—
Chi Shao (Yao)	33,62	—
Ma Huang Gen	33,83	—
Fu Shen	34,03	—
San Leng	34,45	—
Ge Gen	34,70	—
Xiang Fu	34,95	—
Xie Bai	35,33	—
Dan Zhu Ye	35,72	—
Huang Qi	36,18	—
Bu Gu Zhi	37,38	—
(Bai) Dou Kou	38,02	—
Hu Zhang	38,24	—
Mai Men Dong	38,38	—
Ku Shen	38,42	—
Cang Er Zi	38,49	—
Huang Lian	38,63	—
Zi Su Zi	39,07	—
Chuan Lian Zi	39,18	—
Bai Mao Gen	39,29	—
E Zhu	39,50	—
Zhi Shi	42,82	—
Xin Yi	42,97	—
Wei Ling Xian	43,00	—
Du Zhong	43,86	—
Niu Bang Zi	48,50	—
Wang Bu Liu Xing	49,04	—
(Huai) Niu Xi	50,00	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62445	62445	0,00	7,63

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62669	62669	0,00	7,18
62378	62378	0,00	10,96
62377	62377	0,00	9,75
62446	62446	0,00	8,12
62670	62670	0,00	6,98

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Chi Shao (Yao)
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60014-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Chi Shao (Yao)	2	0	4

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Chi Shao (Yao)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 39 821 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.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 13 087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Chi Shao (Yao)	G180H0705321	1
Phytocomm	Chi Shao (Yao)	G189H0705321	1
Phytocomm	Chi Shao (Yao)	g180h0705122	1
Phytocomm	Chi Shao (Yao)	G180H0705422	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 *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	25 641
Typ B	0	80	0	13 087
Typ C	0	2	2	849

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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9422 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8246 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chi Shao (Yao)* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Huang Qi	11,93	—
Bai Shao Yao	12,91	—
Ze Xie	13,61	—
She Gan	19,43	—
Dang Gui Wei	22,05	—
Zi Wan	22,13	—
Lian Qiao	24,41	—
Gou Qi Zi	24,76	—
Gan Cao	25,65	—
San Leng	26,02	—
(Huai) Niu Xi	26,18	—
Jie Geng	26,35	—
Yuan Zhi	26,78	—
Bai Mao Gen	27,43	—
Mu Gua	28,30	—
Lu Gen	29,56	—
Cang Zhu	29,58	—
Gui Zhi	30,14	—
Du Huo	31,55	—
Zhi Ke	32,72	—
Mu Dan Pi	32,77	—
Xiang Fu	32,92	—
Sang Zhi	33,56	—
Wu Yao	33,74	—
Chuan Xiong	34,43	—
(Shi) Chang Pu	34,58	—
Chen Pi	35,09	—
Di Gu Pi	35,19	—
Bai Zhu	35,98	—
Gua Lou	37,39	—
Chai Hu	38,01	—
Mang Xiao	38,10	—
Dang Gui	39,16	—
Huang Qin	39,23	—
Qing Pi	39,87	—
Ban Zhi Lian	40,26	—
Wei Ling Xian	41,25	—
Shan Yu Rou	41,48	—
Huang Lian	41,57	—
Ju Hua	42,73	—
Dan Shen	42,92	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Hong Jing Tian	43,06	—
Long Dan (Cao)	43,27	—
Yi Mu Cao	43,33	—
Wu Wei Zi	44,28	—
Dang Shen	45,54	—
Fu Zi	45,61	—
Jin Yin Hua	45,83	—
Ma Huang	45,89	—
Shan Yao	46,29	—
Zi Hua Di Ding	46,64	—
Zhi Mu	46,72	—
Cang Er Zi	47,75	—
Niu Bang Zi	47,88	—
Qin Jiao	48,38	—
Da Zao	48,98	—
Yin Yang Huo	49,04	—
Tu Fu Ling	49,26	—
Ji Xue Teng	49,41	—
Long Yan Rou	49,78	—
Gan Jiang	49,80	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62482	62482	0,00	13,75
62364	62364	0,00	11,93
62481	62481	0,00	13,61
62363	62363	0,00	12,54

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Chuan Lian Zi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60078-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Chuan Lian Zi	1	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Chuan Lian Zi* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	G157H0306821	62355	40	beim Lieferant
PhytoComm	Chuan Lian Zi	G157H0306821	62356	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chuan Lian Zi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 Lian Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Chuan Lian Zi	G157H0306821	62355 [†]	20
PhytoComm	Chuan Lian Zi	G157H0306821	62356 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Chuan Lian Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

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

- 850 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 515 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 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	80	0	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	3	0	3	847

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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,7209 % (> 99,1338 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chuan Lian Zi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai He	9,15	—
San Qi	11,52	—
Sheng Jiang	12,49	—
Di Gu Pi	12,96	—
Sang Zhi	13,59	—
Mai Ya	15,69	—
Chuan Xiong	16,39	—
Jie Geng	16,59	—
Lai Fu Zi	17,10	—
E Zhu	18,29	—
Mai Men Dong	19,11	—
Tian Hua Fen	19,46	—
Long Dan (Cao)	20,38	—
Dang Gui	20,39	—
Dang Shen	21,14	—
Chai Hu	22,67	—
Gan Jiang	23,13	—
Bai Zhu	23,32	—
Gui Zhi	23,42	—
Ji Li	23,88	—
Mang Xiao	23,91	—
Ba Ji Tian	24,38	—
Qin Jiao	25,27	—
She Gan	25,40	—
Mu Dan Pi	25,69	—
Bai Bian Dou	26,10	—
Mo Yao	26,31	—
Cang Er Zi	27,05	—
Zhi Mu	27,23	—
Du Huo	27,30	—
Dang Gui Wei	27,44	—
Da Zao	27,59	—
Mu Gua	27,98	—
Yan Hu Suo	28,00	—
San Leng	28,18	—
Zi Su Zi	28,87	—
Ban Zhi Lian	28,98	—
Jiang Huang	29,02	—
Gou Qi Zi	29,65	—
Cang Zhu	32,25	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Qing Pi	32,39	—
(Huai) Niu Xi	32,84	—
Huo Ma Ren	33,04	—
Xie Bai	33,10	—
Zhu Ling	33,12	—
Huang Qi	33,21	—
Lu Gen	33,39	—
Shan Yao	33,52	—
Sha Shen (Bei)	33,61	—
(Shi) Chang Pu	33,70	—
Ban Xia (Jiang)	34,07	—
Lian Zi	35,06	—
Xiang Fu	35,71	—
Gua Lou	36,23	—
Fang Feng	38,23	—
Fu Ling	38,99	—
Niu Bang Zi	39,45	—
Rou Gui	39,45	—
Tu Fu Ling	39,49	—
Chen Pi	39,67	—
Zi Wan	39,82	—
Sha Ren	40,43	—
(Bai) Dou Kou	40,56	—
He Huan Pi	42,48	—
Yi Yi Ren	42,71	—
Hou Po	44,01	—
Yi Mu Cao	44,64	—
Yuan Zhi	44,83	—
Zhu Ru	45,28	—
Bai Xian Pi	45,59	—
Bai Shao Yao	45,99	—
Wu Wei Zi	46,34	—
Wang Bu Liu Xing	46,37	—
Tian Men Dong	46,52	—
Ku Shen	46,92	—
Ren Dong Teng	47,42	—
Lian Qiao	47,53	—
Bai Mao Gen	47,67	—
Wu Yao	48,50	—
Qiang Huo	48,94	—
Ma Huang Gen	48,99	—
Xian He Cao	49,31	—
Chi Shao (Yao)	49,91	—
Gou Teng	50,13	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62356	62356	0,00	11,34
62355	62355	0,00	9,15

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Chuan Xiong
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60013-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Chuan Xiong	4	0	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Chuan Xiong* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Chuan Xiong	G136HS031SH1	62689	40	beim Lieferant
PhytoComm	Chuan Xiong	G136HS031SH1	62690	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chuan Xiong*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 25 481 Spektren aus insgesamt 315 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Chuan Xiong*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
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
PhytoComm	Chuan Xiong	G136HS031SH1	62689 [†]	20
PhytoComm	Chuan Xiong	G136HS031SH1	62690 [†]	20

- 13 007 Spektren aus insgesamt 316 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Chuan Xiong	G136H0305221	1
PhytoComm	Chuan Xiong	G136H0305421	2
PhytoComm	Chuan Xiong	G136h0305121	1
PhytoComm	Chuan Xiong	G136H0305221	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 *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.

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	320	0	25 481
Typ B	0	158	2	13 007
Typ C	4	1	5	843

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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9421 %)	98,7500 % (> 96,8750 %)
Typ C	99,7674 % (> 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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chuan Xiong* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Pi Pa Ye	4,57	—
Shan Yao	5,76	—
Shen Qu	6,59	—
San Qi	6,87	—
Dang Gui	7,90	—
Long Dan (Cao)	7,92	—
Dang Shen	7,99	—
Cang Zhu	8,83	—
Ren Dong Teng	8,85	—
Yuan Zhi	9,12	—
Lian Qiao	9,40	—
Shan Yu Rou	9,50	—
Hong Jing Tian	9,65	—
Jin Yin Hua	9,78	—
Bai Bian Dou	10,49	—
Dan Shen	10,55	—
Chen Pi	10,71	—
Sang Zhi	11,41	—
Hou Po	11,57	—
Ji Li	11,59	—
Dang Gui Wei	11,68	—
Gou Qi Zi	11,99	—
Gua Lou	12,18	—
Lian Zi	12,25	—
Bai Shao Yao	12,37	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zhe Bei Mu	12,45	—
Fu Zi	12,54	—
San Leng	12,63	—
Mu Dan Pi	13,40	—
Mao Dong Qing	13,61	—
Ling Zhi	13,63	—
Di Gu Pi	13,78	—
Jiao Gu Lan	14,57	—
Jie Geng	14,65	—
Tian Hua Fen	15,19	—
Tai Zi Shen	15,23	—
Zhi Mu	15,76	—
Yu Zhu	15,93	—
Chai Hu	16,17	—
Bai Zi Ren	16,36	—
Dan Dou Chi	16,49	—
Huo Ma Ren	16,88	—
Ye Jiao Teng	17,28	—
Yin Yang Huo	17,49	—
He Huan Pi	17,54	—
Ba Ji Tian	17,58	—
She Gan	17,77	—
Ban Xia (Jiang)	18,16	—
Bai Xian Pi	18,23	—
Tu Fu Ling	18,39	—
Gui Zhi	18,84	—
Fu Xiao Mai	18,95	—
Chuang Mu Xiang	19,07	—
Gou Teng	19,35	—
Sheng Jiang	19,59	—
Du Huo	19,85	—
Chuan Lian Zi	19,93	—
Ma Huang	19,99	—
Ci Wu Jia	20,13	—
Fu Ling	20,29	—
Yan Hu Suo	20,53	—
Da Zao	20,71	—
Che Qian Zi	21,11	—
Ji Xue Teng	21,13	—
Tao Ren	21,18	—
Zhi Ke	21,26	—
Long Yan Rou	21,39	—
Wu Wei Zi	21,52	—
(Huai) Niu Xi	21,99	—
Bai He	22,20	—
Yu Jin	22,35	—
Rou Gui	22,48	—
Qing Pi	22,51	—
E Zhu	22,61	—
Fang Ji	23,24	—
Bai Mao Gen	23,30	—
Huang Qi	23,78	—
Qiang Huo	23,97	—
Fo Shou	24,02	—
Bai Zhu	24,19	—
Suan Zao Ren	24,20	—
Lu Gen	24,30	—
Zhu Ru	24,41	—
Ma Huang Gen	25,16	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sha Shen (Bei)	25,37	—
Zi Hua Di Ding	25,45	—
Gan Jiang	25,64	—
Mang Xiao	25,71	—
Fang Feng	26,17	—
Huang Qin	26,68	—
Gan Cao	26,70	—
Yi Yi Ren	27,56	—
Qin Jiao	27,61	—
Mu Gua	27,64	—
Tian Men Dong	28,36	—
Mai Ya	28,94	—
Lai Fu Zi	29,10	—
Du Zhong	32,22	—
Mai Men Dong	32,45	—
Huang Lian	32,54	—
Zi Wan	32,67	—
Ze Xie	33,96	—
Xian He Cao	34,22	—
Xie Bai	35,38	—
(Shi) Chang Pu	36,32	—
Cang Er Zi	36,34	—
Chi Shao (Yao)	36,84	—
Wu Yao	37,11	—
Jiang Huang	37,79	—
Zhu Ling	38,26	—
Fu Shen	38,33	—
Zi Su Zi	39,65	—
Ban Zhi Lian	41,60	—
Wang Bu Liu Xing	42,14	—
Sha Ren	42,57	—
Huang Bai	42,58	—
Yi Mu Cao	42,58	—
Hong Hua	42,79	—
Ju Hua	43,08	—
Xiang Fu	43,37	—
Mo Yao	46,50	—
Sang Ye	47,81	—
(Bai) Dou Kou	47,98	—
Pu Gong Ying	48,32	—
Niu Bang Zi	49,40	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62690	62690	0,00	4,57
62689	62689	0,00	5,24
61975	61975	0,00	8,05
61976	61976	0,00	8,48
62292	62292	0,00	7,90
62457	62457	0,00	7,50
62458	62458	0,00	6,87
62291	62291	0,00	7,92

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Chuang Mu Xiang
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	50323-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chuang Mu Xiang; Vladimira radix

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chuang Mu 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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Chuang Mu Xiang	1	0	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Chuang Mu Xiang* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Chuang Mu Xiang	G219HS046SK1	62643	40	beim Lieferant
PhytoComm	Chuang Mu Xiang	G219HS046SK1	62644	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chuang Mu Xiang*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Chuang Mu Xiang*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Chuang Mu Xiang	G219HS046SK1	62643 [†]	20
PhytoComm	Chuang Mu Xiang	G219HS046SK1	62644 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Chuang Mu Xiang*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Chuang Mu Xiang	G219H0309322	1
Phytocomm	Chuang Mu Xiang	g219h0309321	1
Phytocomm	Chuang Mu Xiang	g219h0309322	1
Phytocomm	Chuang Mu Xiang	G219H0309521	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 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 *Chuang Mu Xiang* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chuang Mu 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	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	0	0	5	848

Die Substanz/Substanzgruppe *Chuang Mu 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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8240 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chuang Mu Xiang* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chen Pi	9,92	—
Chuan Xiong	12,99	—
Zhi Mu	13,08	—
Gou Qi Zi	13,51	—
Yuan Zhi	14,08	—
Dang Shen	14,49	—
Cang Zhu	14,76	—
Shan Yao	15,91	—
Mu Dan Pi	16,44	—
Pi Pa Ye	16,59	—
Shan Yu Rou	17,26	—
Jin Yin Hua	18,06	—
Long Yan Rou	18,19	—
Hong Jing Tian	18,20	—
Bai Shao Yao	18,37	—
Yu Zhu	18,48	—
Bai Zhu	18,81	—
Suan Zao Ren	18,89	—
Jiao Gu Lan	19,85	—
Dang Gui Wei	20,08	—
Lian Qiao	20,24	—
Dan Shen	20,26	—
Lian Zi	20,31	—
Zhe Bei Mu	22,24	—
Bai Bian Dou	22,24	—
Shen Qu	22,52	—
Di Gu Pi	22,80	—
Ji Li	22,87	—
San Qi	22,93	—
Gua Lou	23,26	—
Tai Zi Shen	24,05	—
Ren Dong Teng	24,71	—
Chai Hu	25,31	—
Jie Geng	25,71	—
Mao Dong Qing	25,72	—
Gan Cao	25,97	—
Da Zao	26,34	—
Zhi Ke	26,64	—
Ling Zhi	27,02	—
Hou Po	27,07	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Wu Wei Zi	27,32	—
Bai Zi Ren	27,45	—
Ci Wu Jia	28,17	—
Dang Gui	28,63	—
Tu Fu Ling	29,03	—
Ze Xie	29,24	—
Bai Xian Pi	29,92	—
Gui Zhi	30,03	—
Ban Xia (Jiang)	30,30	—
He Huan Pi	30,43	—
Zi Hua Di Ding	30,44	—
Cang Er Zi	30,84	—
Sang Zhi	31,82	—
Qing Pi	31,87	—
Sheng Jiang	32,03	—
Ye Jiao Teng	32,08	—
Fu Zi	32,23	—
Tian Men Dong	32,27	—
Huo Ma Ren	32,41	—
Yin Yang Huo	32,77	—
Tao Ren	32,83	—
Ji Xue Teng	32,96	—
Gou Teng	33,14	—
Tian Hua Fen	33,45	—
Dan Dou Chi	33,48	—
Fu Xiao Mai	33,89	—
Rou Gui	34,15	—
Huang Qin	34,83	—
Yan Hu Suo	35,74	—
Fo Shou	35,82	—
Fang Ji	35,82	—
Fu Ling	35,99	—
Mai Men Dong	36,59	—
San Leng	36,59	—
Ma Huang	36,94	—
Mang Xiao	39,06	—
Chi Shao (Yao)	39,50	—
Chuan Lian Zi	40,51	—
Huang Qi	40,95	—
Zhu Ru	41,06	—
Qiang Huo	41,61	—
Yu Jin	41,89	—
Hong Hua	41,93	—
Che Qian Zi	42,03	—
Zi Wan	42,22	—
Niu Bang Zi	43,32	—
Yi Yi Ren	43,48	—
Du Zhong	44,36	—
Yi Mu Cao	45,83	—
Huang Lian	46,38	—
Zi Su Zi	47,21	—
Ma Huang Gen	47,48	—
Bai Mao Gen	47,63	—
(Shi) Chang Pu	47,74	—
Huang Bai	48,93	—
Lai Fu Zi	49,79	—

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

Substanz/Substanzgruppe *Chuang Mu Xiang* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62643	62643	0,00	9,92
62644	62644	0,00	9,94

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ci Wu Jia
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60354-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ci Wu Jia; Acanthopanax (senticosi) radix; Eleutherococci radix

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ci Wu Jia* 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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Ci Wu Jia	1	0	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ci Wu Jia* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Ci Wu Jia	G302HS422SH1	62623	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ci Wu Jia	G302HS422SH1	62624	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ci Wu Jia*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Ci Wu Jia*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Ci Wu Jia	G302HS422SH1	62623 [†]	20
PhytoComm	Ci Wu Jia	G302HS422SH1	62624 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ci Wu Jia*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 853 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 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 *Ci Wu Jia* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ci Wu Jia* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem 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	76	4	25 721
Typ B	0	33	7	13 127
Typ C	0	0	0	853

Die Substanz/Substanzgruppe *Ci Wu Jia* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9703 %)	95,0000 % (> 91,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	82,5000 % (> 75,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8323 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ci Wu Jia* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sheng Jiang	2,92	—
He Huan Pi	3,48	—
Ban Xia (Jiang)	4,33	—
Rou Gui	4,66	—
Gui Zhi	5,18	—
Tao Ren	5,29	—
Fu Xiao Mai	5,71	—
Zhu Ru	6,13	—
Di Gu Pi	7,96	—
Fu Ling	8,47	—
Yi Yi Ren	8,87	—
Bai Bian Dou	9,28	—
Gou Teng	9,38	—
Ji Li	9,48	—
Bai Zi Ren	9,63	—
Huo Ma Ren	10,23	—
Lian Zi	10,56	—
Ling Zhi	11,96	—
Bai Shao Yao	12,11	—
Tai Zi Shen	12,56	—
Zhe Bei Mu	12,65	—
Shen Qu	14,12	—
Bai Xian Pi	14,12	—
Wang Bu Liu Xing	15,41	—
Tian Hua Fen	15,56	—
Ma Huang Gen	16,06	—
Ji Xue Teng	16,44	—
Fo Shou	18,73	—
Gua Lou	19,02	—
Ye Jiao Teng	19,25	—
Tian Men Dong	20,09	—
Ren Dong Teng	21,07	—
Chen Pi	21,38	—
Fu Shen	21,94	—
Yu Jin	22,07	—
Chuan Xiong	22,30	—
Yuan Zhi	22,60	—
Shan Yao	23,24	—
Long Yan Rou	23,36	—
Lian Qiao	23,84	—
Pi Pa Ye	24,04	—
Tu Fu Ling	24,16	—
Da Zao	24,53	—
Yan Hu Suo	25,28	—
Dan Shen	25,86	—
Dan Dou Chi	26,81	—
Mao Dong Qing	27,15	—
Dang Shen	30,17	—
Fu Zi	30,49	—
Zhi Mu	31,77	—
Jiao Gu Lan	31,91	—
Yin Yang Huo	32,39	—
Dang Gui Wei	33,11	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Shan Yu Rou	33,80	—
Ma Huang	33,83	—
Yu Zhu	33,96	—
Fang Ji	33,97	—
San Qi	34,00	—
Chai Hu	34,35	—
Zhi Ke	34,85	—
Hong Jing Tian	35,39	—
Wu Wei Zi	35,69	—
Jin Yin Hua	37,50	—
Cang Zhu	37,65	—
Mang Xiao	38,11	—
Dang Gui	38,13	—
Che Qian Zi	38,35	—
Hou Po	38,83	—
Huang Qin	39,44	—
Qiang Huo	44,83	—
Huang Lian	46,14	—
Suan Zao Ren	46,58	—
Bai Zhu	47,13	—
Sang Zhi	47,47	—
Gou Qi Zi	48,23	—
Jie Geng	48,52	—
Ze Xie	48,84	—
Qing Pi	49,00	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62624	62624	0,00	2,92
62623	62623	0,00	3,19

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Da Huang
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60140-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Da Huang	2	0	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Da Huang* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 39 821 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.
- 25 561 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 13 047 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Da Huang	G212H0320321	2
Phytocomm	Da Huang	G212H0320023	1
Phytocomm	Da Huang	G212H0320521	3
PhytoComm	Da Huang	G212H0320321	1

- 846 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 *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	25 561
Typ B	0	120	0	13 047
Typ C	0	5	2	846

[†]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 *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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9421 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8232 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Da Huang* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Hua Shi	33,89	–

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
62495	62495	0,00	35,68
62157	62157	0,00	33,89
62496	62496	0,00	35,65
62158	62158	0,00	33,96
62130	62130	0,00	35,79
62129	62129	0,00	35,79

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Da Zao
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60055-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Da Zao	3	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Da Zao* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 39 821 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.
- 25 561 Spektren aus insgesamt 316 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 13 047 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

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

- 849 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 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	25 561
Typ B	0	120	0	13 047
Typ C	0	4	0	849

[†]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 *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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9421 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8246 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Da Zao* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gua Lou	13,97	—
Tian Men Dong	14,31	—
Long Yan Rou	14,49	—
Zhi Mu	15,42	—
Rou Gui	17,01	—
Dang Gui	18,41	—
Dang Shen	18,69	—
Bai Shao Yao	19,36	—
Chen Pi	19,43	—
Di Gu Pi	19,53	—
San Leng	20,45	—
Fu Xiao Mai	20,98	—
Jie Geng	21,42	—
Yu Zhu	22,00	—
Tai Zi Shen	22,16	—
Mai Men Dong	22,16	—
Ye Jiao Teng	22,55	—
Yuan Zhi	22,99	—
Chuan Xiong	23,41	—
He Huan Pi	23,50	—
Tao Ren	23,73	—
Fu Shen	23,90	—
Fo Shou	23,90	—
Lian Zi	24,05	—
Ban Xia (Jiang)	24,14	—
Ji Li	24,23	—
Shen Qu	24,27	—
Gou Teng	24,29	—
Gui Zhi	24,32	—
Gou Qi Zi	25,20	—
She Gan	25,57	—
Huang Qi	25,65	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Long Dan (Cao)	25,96	—
Mu Dan Pi	26,04	—
Mang Xiao	26,05	—
Pi Pa Ye	26,19	—
Sheng Jiang	26,51	—
Dang Gui Wei	26,60	—
Bai Zhu	26,63	—
Fu Ling	26,75	—
Du Huo	26,84	—
Bai He	26,92	—
Sang Zhi	27,10	—
Qin Jiao	27,11	—
Bai Xian Pi	28,19	—
Zhe Bei Mu	28,25	—
Ji Xue Teng	28,56	—
Ma Huang	28,76	—
Huang Qin	29,22	—
Cang Zhu	29,63	—
Yi Yi Ren	30,28	—
Shan Yu Rou	30,61	—
Tu Fu Ling	30,64	—
Bai Bian Dou	30,94	—
Ci Wu Jia	32,70	—
Ma Huang Gen	32,99	—
Mu Gua	33,54	—
Lian Qiao	33,64	—
Bai Zi Ren	33,68	—
San Qi	34,05	—
Zhu Ru	34,39	—
Bai Mao Gen	34,86	—
Mai Ya	34,89	—
Zhi Ke	35,49	—
Ling Zhi	35,95	—
Chai Hu	35,97	—
(Huai) Niu Xi	36,37	—
Dan Shen	37,05	—
Huo Ma Ren	37,24	—
Yin Yang Huo	37,74	—
Ba Ji Tian	37,96	—
Ze Xie	38,08	—
Lai Fu Zi	38,10	—
Shan Yao	38,19	—
Ren Dong Teng	38,34	—
Jiao Gu Lan	38,57	—
Chuang Mu Xiang	39,36	—
Gan Jiang	39,86	—
Yan Hu Suo	40,83	—
Chuan Lian Zi	41,81	—
Sha Shen (Bei)	42,34	—
Lu Gen	42,36	—
Zi Wan	42,53	—
Tian Hua Fen	42,78	—
Wu Wei Zi	43,62	—
Hong Jing Tian	44,28	—
E Zhu	44,29	—
Gan Cao	45,26	—
Fu Zi	45,43	—
Mao Dong Qing	45,60	—
Fang Feng	46,08	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chi Shao (Yao)	46,71	—
Dan Dou Chi	46,91	—
Xian He Cao	47,37	—
Hou Po	47,71	—
Jin Yin Hua	47,76	—
Fang Ji	48,44	—
Yu Jin	48,65	—
Wang Bu Liu Xing	49,58	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62216	62216	0,00	21,46
62456	62456	0,00	13,97
62215	62215	0,00	20,45
62455	62455	0,00	14,14
62540	62540	0,00	18,41
62539	62539	0,00	18,77

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Dan Dou Chi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60794-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Dan Dou Chi	1	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Dan Dou Chi* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	G232HS239SK1	62713	40	beim Lieferant
PhytoComm	Dan Dou Chi	G232HS239SK1	62714	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dan Dou Chi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 Dou Chi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Dan Dou Chi	G232HS239SK1	62713 [†]	20
PhytoComm	Dan Dou Chi	G232HS239SK1	62714 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 1 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dan Dou Chi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Dan Dou Chi	G232HS239	1

- 852 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 515 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 *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	4	76	4	25 717
Typ B	0	37	3	13 127
Typ C	0	0	1	852

Die Substanz/Substanzgruppe *Dan Dou Chi* 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	99,9855 % (> 99,9706 %)	95,0000 % (> 91,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	92,5000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8343 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Dan Dou Chi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Xian Pi	3,55	—
Ling Zhi	6,57	—
Bai Bian Dou	7,67	—
Ye Jiao Teng	8,28	—
Lian Zi	8,42	—
Mao Dong Qing	9,11	—
Ren Dong Teng	9,15	—
Tu Fu Ling	9,45	—
Yuan Zhi	11,10	—
Yin Yang Huo	11,21	—
Hou Po	11,36	—
Yu Jin	11,93	—
Chai Hu	11,96	—
Rou Gui	13,13	—
Shen Qu	14,17	—
Ban Xia (Jiang)	14,70	—
Qiang Huo	16,45	—
Ji Li	16,73	—
Che Qian Zi	17,03	—
Sheng Jiang	17,25	—
Gou Teng	17,49	—
He Huan Pi	17,55	—
Ma Huang Gen	17,83	—
Gui Zhi	18,21	—
Dan Shen	18,40	—
Yan Hu Suo	18,47	—
Ji Xue Teng	18,60	—
Fu Xiao Mai	19,29	—
Yi Yi Ren	19,44	—
Pi Pa Ye	19,64	—
Shan Yao	19,67	—
Lian Qiao	19,68	—
Huo Ma Ren	19,81	—
Chuan Xiong	20,35	—
Jin Yin Hua	21,18	—
Jiao Gu Lan	21,51	—
Ma Huang	21,54	—
Chen Pi	21,76	—
Bai Shao Yao	22,12	—
Fu Ling	22,87	—
Gua Lou	23,17	—
Tao Ren	23,31	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fang Ji	23,74	—
Qing Pi	24,02	—
Du Zhong	24,28	—
Fu Zi	24,43	—
Tian Hua Fen	24,68	—
Zhe Bei Mu	24,87	—
Hong Jing Tian	24,97	—
Mu Dan Pi	26,16	—
Di Gu Pi	26,87	—
Cang Zhu	27,40	—
Zhi Ke	27,40	—
Zi Hua Di Ding	27,88	—
Long Yan Rou	28,37	—
Tai Zi Shen	29,27	—
Ci Wu Jia	29,35	—
Huang Lian	29,80	—
Wu Wei Zi	30,17	—
Gou Qi Zi	30,59	—
Bai Zi Ren	30,89	—
Fu Shen	31,96	—
Tian Men Dong	32,18	—
Fo Shou	32,74	—
Da Zao	32,77	—
Zhu Ru	33,91	—
Yu Zhu	35,06	—
Mang Xiao	35,61	—
Suan Zao Ren	36,90	—
Wang Bu Liu Xing	37,24	—
San Qi	37,34	—
Dang Gui Wei	38,09	—
Sang Zhi	38,29	—
Ban Zhi Lian	38,39	—
Huang Bai	39,02	—
Chuang Mu Xiang	41,14	—
Jie Geng	41,33	—
Dang Shen	41,42	—
Zhi Mu	41,66	—
Dang Gui	42,08	—
Shan Yu Rou	42,54	—
Huang Qin	42,72	—
Ze Xie	42,78	—
Chi Shao (Yao)	42,94	—
Pu Gong Ying	43,71	—
Bai He	46,43	—
Chuan Lian Zi	46,47	—
Bai Zhu	46,82	—
Zi Su Zi	47,19	—
Cang Er Zi	50,32	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62714	62714	0,00	4,15
62713	62713	0,00	3,55

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Dan Shen**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 60030-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Dan Shen	2	0	4

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Dan Shen* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	G214H0441821	62309	40	beim Lieferant
PhytoComm	Dan Shen	G214H0441821	62310	40	beim Lieferant
PhytoComm	Dan Shen	G214HS059SG1	62573	40	beim Lieferant
PhytoComm	Dan Shen	G214HS059SG1	62574	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dan Shen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Dan Shen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Dan Shen	G214H0441821	62309 [†]	20
PhytoComm	Dan Shen	G214H0441821	62310 [†]	20
PhytoComm	Dan Shen	G214HS059SG1	62573 [†]	20
PhytoComm	Dan Shen	G214HS059SG1	62574 [†]	20

- 13 087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Dan Shen	G214H0441121	1
Phytocomm	Dan Shen	G214H0441221	1
Phytocomm	Dan Shen	G214H0441322	1
Phytocomm	Dan Shen	g214h0441121	1
Phytocomm	Dan Shen	G214H0441522	1
PhytoComm	Dan Shen	G214H0441221	2
PhytoComm	Dan Shen	G214H0441322	1
PhytoComm	Dan Shen	G214H0441522	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 *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	159	1	25 641
Typ B	5	79	1	13 082
Typ C	2	0	9	842

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:

[†]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.

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	99,3750 % (> 97,5000 %)
Typ B	99,9564 % (> 99,9275 %)	98,7500 % (> 95,0000 %)
Typ C	99,5349 % (> 98,9463 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Dan Shen* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zi Hua Di Ding	4,47	—
Mu Dan Pi	6,37	—
Hou Po	10,51	—
Qiang Huo	11,01	—
Jin Yin Hua	11,03	—
Hong Jing Tian	11,50	—
Yin Yang Huo	11,77	—
Ye Jiao Teng	11,95	—
Zhi Ke	12,03	—
Jiao Gu Lan	13,41	—
Gu Sui Bu	13,85	—
Huang Bai	14,27	—
Xu Duan	14,47	—
Ma Huang	16,14	—
Fang Ji	16,15	—
Chai Hu	16,27	—
Chuan Xiong	16,36	—
Bai Xian Pi	16,60	—
Ji Xue Teng	16,81	—
Ma Bian Cao	16,83	—
He Huan Pi	16,89	—
Sang Ji Sheng	17,00	—
Yi Mu Cao	17,13	—
Shan Yao	17,17	—
Yin Chen Hao	17,32	—
Pi Pa Ye	17,63	—
Dan Dou Chi	17,93	—
Wu Zhu Yu	18,03	—
Ren Dong Teng	18,16	—
Nü Zhen Zi	18,40	—
Qing Pi	18,83	—
Huang Lian	18,85	—
Mao Dong Qing	19,25	—
Bai Shao Yao	19,63	—
Wu Wei Zi	19,64	—
Huang Bo	19,91	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fu Zi	19,94	—
Yuan Zhi	20,08	—
Yu Jin	20,82	—
Bai Bian Dou	21,23	—
Du Zhong	21,25	—
Sha Ren	21,36	—
Lian Zi	21,61	—
Xian He Cao	21,75	—
Di Gu Pi	21,87	—
Gui Zhi	22,01	—
Gou Qi Zi	22,25	—
Yan Hu Suo	22,31	—
Dan Zhu Ye	22,43	—
Gua Lou	22,95	—
Lian Qiao	23,96	—
Che Qian Zi	24,56	—
He Shou Wu	24,58	—
Tu Fu Ling	24,98	—
Sang Bai Pi	25,35	—
Wu Yao	25,50	—
Shen Qu	25,90	—
Ling Zhi	26,11	—
Cang Zhu	26,19	—
Ji Li	26,70	—
Chen Pi	27,01	—
Hu Zhang	27,61	—
Pu Gong Ying	27,97	—
Ju Hua	28,09	—
Fang Feng	28,10	—
Rou Gui	28,29	—
Bu Gu Zhi	28,42	—
Shan Yu Rou	28,62	—
Gou Teng	29,09	—
Tao Ren	30,72	—
Chi Shao (Yao)	30,88	—
Bai Zhu	30,91	—
Wei Ling Xian	31,18	—
Cang Er Zi	31,95	—
Sang Ye	32,18	—
Da Zao	32,52	—
Ze Xie	32,62	—
Zhe Bei Mu	32,65	—
Ban Zhi Lian	32,75	—
Huang Qin	32,84	—
Ge Gen	33,20	—
Huo Ma Ren	33,28	—
Gan Cao	34,22	—
Jing Jie	34,53	—
Xiang Fu	34,60	—
Jie Geng	34,74	—
Jiang Huang	35,24	—
Chuang Mu Xiang	35,39	—
Bai Mao Gen	35,54	—
San Qi	36,08	—
Xia Ku Cao	36,24	—
Sheng Jiang	36,52	—
Sang Zhi	36,56	—
Tian Hua Fen	36,65	—
Mang Xiao	36,94	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tai Zi Shen	37,01	—
Zhi Mu	37,19	—
Ma Huang Gen	37,76	—
Dang Gui	38,22	—
San Leng	38,30	—
Zhi Shi	38,69	—
Long Yan Rou	39,23	—
Hong Hua	39,27	—
Dang Gui Wei	39,37	—
(Shi) Chang Pu	39,83	—
Ban Xia (Jiang)	40,39	—
Yu Zhu	40,44	—
Lu Gen	40,68	—
Fu Xiao Mai	40,73	—
Xi Xian Cao	40,79	—
Ci Wu Jia	41,15	—
Suan Zao Ren	41,82	—
Dang Shen	42,37	—
Huang Jing	43,46	—
Fu Ling	43,49	—
Ku Shen	43,92	—
Bai Zi Ren	44,20	—
Chuan Lian Zi	45,04	—
Fu Shen	45,07	—
Zi Wan	45,89	—
Yi Yi Ren	46,04	—
Xin Yi	46,26	—
Bai Hua She She Cao	46,57	—
Long Dan (Cao)	46,82	—
Han Lian Cao	47,21	—
(Bai) Dou Kou	47,36	—
E Zhu	47,59	—
Bai He	48,67	—
Wu Mei	49,61	—
She Gan	49,72	—
Fo Shou	50,00	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62310	62310	0,00	11,01
62573	62573	0,00	4,47
62309	62309	0,00	11,13
62574	62574	0,00	8,19

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Dan Zhu Ye
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60147-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Dan Zhu Ye	2	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Dan Zhu Ye* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Dan Zhu Ye	G046H1105821	62581	40	beim Lieferant
PhytoComm	Dan Zhu Ye	G046H1105821	62582	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dan Zhu Ye*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Dan Zhu Ye*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Dan Zhu Ye	G046H1105621	62105 [†]	20
PhytoComm	Dan Zhu Ye	G046H1105621	62106 [†]	20
PhytoComm	Dan Zhu Ye	G046H1105821	62581 [†]	20
PhytoComm	Dan Zhu Ye	G046H1105821	62582 [†]	20

- 13 087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dan Zhu Ye*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Dan Zhu Ye	G046H1105321	2

- 851 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 515 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 *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	158	2	25 641
Typ B	1	78	2	13 086
Typ C	14	0	2	837

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 % (> 99,9701 %)	98,7500 % (> 96,8750 %)
Typ B	99,9855 % (> 99,9566 %)	97,5000 % (> 93,7500 %)
Typ C	98,1279 % (> 97,5418 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Dan Zhu Ye* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ma Bian Cao	5,79	—
Yin Chen Hao	9,40	—
Bu Gu Zhi	9,53	—
He Shou Wu	10,65	—
Jing Jie	10,80	—
Xu Duan	12,15	—
Sang Bai Pi	12,57	—
Sha Ren	12,74	—
Gu Sui Bu	16,69	—
Du Zhong	17,14	—
Xian He Cao	18,00	—
Sang Ji Sheng	20,47	—
Gui Zhi	20,90	—
He Huan Pi	22,00	—
Wu Zhu Yu	22,93	—
Nü Zhen Zi	22,97	—
Yi Mu Cao	23,25	—
Yin Yang Huo	23,41	—
Dan Shen	24,94	—
Gou Teng	26,22	—
Jin Qian Cao	26,75	—
Qiang Huo	27,58	—
(Sheng) Di Huang	29,01	—
Yu Jin	29,16	—
Chen Pi	29,89	—
Pu Gong Ying	31,79	—
Huang Bo	32,21	—
Wu Jia Pi	32,67	—
Fu Zi	32,71	—
Zhi Shi	33,94	—
Hou Po	34,98	—
Yu Xing Cao	36,30	—
Fang Feng	36,42	—
Ji Li	36,95	—
Bai Hua She She Cao	37,76	—
Hong Jing Tian	37,80	—
Jiang Huang	38,05	—
Ge Gen	38,15	—
Mang Xiao	39,52	—
Huang Lian	39,89	—
Sang Ye	39,90	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Xuan Shen	40,00	—
Hu Zhang	40,62	—
Xin Yi	41,29	—
Xia Ku Cao	41,42	—
(Bai) Dou Kou	42,72	—
Wu Yao	43,51	—
Han Lian Cao	44,60	—
Wei Ling Xian	46,60	—
Tu Si Zi	47,44	—
Hua Shi	48,87	—
Lu Gen	49,69	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62581	62581	0,00	10,11
62105	62105	0,00	5,79
62106	62106	0,00	6,83
62582	62582	0,00	10,24

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Dang Gui
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60003-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Dang Gui	2	0	4

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Dang Gui* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Dang Gui	G022HS290SK1	62649	40	beim Lieferant
PhytoComm	Dang Gui	G022HS290SK1	62650	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dang Gui*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 Gui*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Dang Gui	G022H1306822	62413 [†]	20
PhytoComm	Dang Gui	G022H1306822	62414 [†]	20
PhytoComm	Dang Gui	G022HS290SK1	62649 [†]	20
PhytoComm	Dang Gui	G022HS290SK1	62650 [†]	20

- 13 087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dang Gui*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Dang Gui	g022h1306121	3
Phytocomm	Dang Gui	G022H1306422	3
PhytoComm	Dang Gui	G13-0784	1
PhytoComm	Dang Gui	G022H1306121	1
PhytoComm	Dang Gui	G022H1306621	4

- 841 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 *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	160	0	25 641
Typ B	0	80	0	13 087
Typ C	1	1	11	840

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:

[†]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.

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9422 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,9225 % (> 99,3337 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Dang Gui* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chuan Xiong	5,06	—
Long Dan (Cao)	7,00	—
Dang Gui Wei	7,32	—
Gou Qi Zi	8,84	—
Dang Shen	8,93	—
San Leng	10,72	—
Sang Zhi	11,24	—
Zhi Mu	11,71	—
Cang Zhu	11,80	—
Yuan Zhi	11,82	—
San Qi	12,13	—
Shan Yu Rou	12,15	—
Mu Dan Pi	12,54	—
Yu Zhu	12,85	—
Gua Lou	13,81	—
Lian Qiao	14,06	—
Di Gu Pi	14,12	—
Tai Zi Shen	14,82	—
Bai Shao Yao	14,93	—
Ye Jiao Teng	15,09	—
Du Huo	15,10	—
Pi Pa Ye	15,19	—
Chen Pi	15,20	—
Ba Ji Tian	15,24	—
Chai Hu	15,26	—
Jie Geng	16,15	—
Zhe Bei Mu	16,47	—
She Gan	16,63	—
He Huan Pi	17,65	—
Jiao Gu Lan	18,12	—
Jin Yin Hua	18,28	—
Ren Dong Teng	18,37	—
Long Yan Rou	18,64	—
Lu Gen	18,65	—
Shan Yao	18,81	—
Bai Mao Gen	18,84	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zhi Ke	18,98	—
(Huai) Niu Xi	20,05	—
Ci Wu Jia	20,23	—
Tian Hua Fen	21,01	—
Gan Jiang	21,05	—
Gui Zhi	21,38	—
Hou Po	21,67	—
Fo Shou	21,86	—
Tao Ren	21,93	—
Ma Huang	22,00	—
Da Zao	22,07	—
Huang Qi	22,12	—
Chuang Mu Xiang	22,24	—
Chuan Lian Zi	22,41	—
Bai Bian Dou	22,52	—
Ji Li	22,67	—
Shen Qu	23,79	—
Hong Jing Tian	24,28	—
Lian Zi	24,58	—
Bai Zhu	24,69	—
Fang Feng	24,69	—
Huang Qin	24,80	—
Gan Cao	24,81	—
Bai Zi Ren	25,03	—
Qin Jiao	25,19	—
Gou Teng	25,24	—
Sha Shen (Bei)	25,52	—
Huo Ma Ren	25,64	—
Wu Wei Zi	25,67	—
Ji Xue Teng	25,69	—
E Zhu	25,77	—
Bai He	26,01	—
Zi Wan	26,02	—
Rou Gui	26,02	—
Ban Xia (Jiang)	26,23	—
Mu Gua	26,63	—
Mang Xiao	27,15	—
Fu Zi	27,20	—
Sheng Jiang	28,39	—
Tian Men Dong	28,56	—
Tu Fu Ling	28,66	—
Fu Ling	28,68	—
Yin Yang Huo	29,20	—
(Shi) Chang Pu	29,77	—
Fang Ji	29,98	—
Dan Shen	30,07	—
Yan Hu Suo	30,53	—
Lai Fu Zi	31,01	—
Fu Xiao Mai	31,60	—
Suan Zao Ren	31,62	—
Mai Men Dong	31,99	—
Qing Pi	32,24	—
Mao Dong Qing	32,27	—
Mai Ya	32,41	—
Zhu Ru	32,58	—
Bai Xian Pi	33,36	—
Xian He Cao	33,56	—
Ling Zhi	34,06	—
Che Qian Zi	34,29	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Xie Bai	35,04	—
Wu Yao	35,14	—
Yi Yi Ren	35,83	—
Zi Hua Di Ding	37,13	—
Jiang Huang	37,37	—
Ze Xie	37,72	—
Zi Su Zi	38,14	—
Ju Hua	38,36	—
Yi Mu Cao	38,89	—
Dan Dou Chi	38,94	—
Xiang Fu	39,81	—
Chi Shao (Yao)	40,30	—
Ban Zhi Lian	40,66	—
Fu Shen	41,91	—
Sha Ren	42,37	—
Qiang Huo	43,12	—
Zhu Ling	43,75	—
Hong Hua	44,00	—
Yu Jin	44,01	—
Huang Lian	44,85	—
Cang Er Zi	46,72	—
Ku Shen	46,85	—
Ma Huang Gen	47,27	—
Niu Bang Zi	47,39	—
(Bai) Dou Kou	48,60	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62650	62650	0,00	7,54
62414	62414	0,00	5,06
62649	62649	0,00	7,32
62413	62413	0,00	5,78

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Dang Gui Wei
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60308-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Dang Gui Wei	2	0	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Dang Gui Wei* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Dang Gui Wei	G312HS291SK1	62621	40	beim Lieferant
PhytoComm	Dang Gui Wei	G312HS291SK1	62622	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dang Gui Wei*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 Gui Wei*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Dang Gui Wei	G312H1307621	61885 [†]	20
PhytoComm	Dang Gui Wei	G312H1307621	61886 [†]	20
PhytoComm	Dang Gui Wei	G312HS291SK1	62621 [†]	20
PhytoComm	Dang Gui Wei	G312HS291SK1	62622 [†]	20

- 13087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dang Gui Wei*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 853 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 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	160	0	25 641
Typ B	1	80	0	13 086
Typ C	9	0	0	844

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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	99,9927 % (> 99,9638 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,5384 % (> 98,9546 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Dang Gui Wei* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Mao Gen	6,51	—
Chai Hu	7,19	—
Gou Qi Zi	7,61	—
Chen Pi	7,71	—
Bai Shao Yao	7,92	—
Dang Shen	7,96	—
Yuan Zhi	8,00	—
She Gan	8,20	—
Gua Lou	8,92	—
Yu Zhu	9,43	—
Chuan Xiong	9,92	—
Pi Pa Ye	9,95	—
Cang Zhu	10,27	—
Fo Shou	10,51	—
Dang Gui	10,55	—
San Qi	11,27	—
Zhi Mu	11,36	—
Tai Zi Shen	12,66	—
Ye Jiao Teng	12,83	—
Zhe Bei Mu	13,05	—
Du Huo	13,30	—
Sang Zhi	13,31	—
Shen Qu	13,34	—
Di Gu Pi	14,21	—
Lu Gen	14,32	—
Huang Qi	14,61	—
(Huai) Niu Xi	14,70	—
San Leng	15,11	—
Ren Dong Teng	15,43	—
Jie Geng	15,59	—
Lian Qiao	15,83	—
Da Zao	15,90	—
Shan Yao	15,92	—
He Huan Pi	15,97	—
Zi Wan	16,24	—
Tian Men Dong	16,38	—
Ci Wu Jia	17,25	—
Long Yan Rou	17,32	—
Bai Zi Ren	17,70	—
Tao Ren	17,93	—
Ji Li	17,94	—
Rou Gui	18,01	—
Lian Zi	18,43	—
Bai Bian Dou	18,47	—
Long Dan (Cao)	18,48	—
Bai Zhu	19,17	—
Mu Dan Pi	19,66	—
Shan Yu Rou	19,67	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tu Fu Ling	19,81	—
Tian Hua Fen	19,84	—
Gui Zhi	19,86	—
Huo Ma Ren	20,02	—
Gan Jiang	21,32	—
Gou Teng	21,34	—
Ba Ji Tian	21,34	—
Fang Feng	21,45	—
Jiao Gu Lan	21,60	—
Fu Ling	22,55	—
Sheng Jiang	22,76	—
Ma Huang	22,83	—
Qing Pi	23,06	—
Ban Xia (Jiang)	23,14	—
Chuang Mu Xiang	23,20	—
Hong Jing Tian	23,24	—
Dan Shen	23,46	—
Zhi Ke	23,59	—
Jin Yin Hua	23,60	—
Mu Gua	23,78	—
Ji Xue Teng	23,99	—
Fu Zi	24,20	—
(Shi) Chang Pu	24,78	—
Fu Xiao Mai	25,06	—
Hou Po	25,40	—
Ling Zhi	25,42	—
Mao Dong Qing	25,75	—
Bai Xian Pi	25,94	—
Xiang Fu	25,97	—
Zhu Ru	26,49	—
Wu Wei Zi	27,20	—
Ju Hua	27,38	—
Huang Qin	27,65	—
Yin Yang Huo	27,68	—
Gan Cao	29,08	—
E Zhu	29,26	—
Mang Xiao	29,29	—
Xie Bai	29,38	—
Chuan Lian Zi	29,77	—
Yi Mu Cao	30,01	—
Suan Zao Ren	30,08	—
Yi Yi Ren	30,45	—
Lai Fu Zi	30,91	—
Wu Yao	31,13	—
Yan Hu Suo	31,31	—
Bai He	31,36	—
Chi Shao (Yao)	31,70	—
Che Qian Zi	31,88	—
Ze Xie	32,64	—
Fang Ji	32,68	—
Qin Jiao	33,55	—
Dan Dou Chi	33,68	—
Ma Huang Gen	35,29	—
Zi Su Zi	35,50	—
Jiang Huang	36,15	—
Sha Shen (Bei)	36,83	—
Ku Shen	37,10	—
Fu Shen	37,41	—
Mai Men Dong	37,44	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yu Jin	37,79	—
Niu Bang Zi	38,64	—
Xian He Cao	39,25	—
Qiang Huo	41,88	—
Zi Hua Di Ding	42,52	—
Wang Bu Liu Xing	42,88	—
Huang Lian	44,50	—
Sha Ren	44,67	—
Wei Ling Xian	44,73	—
Cang Er Zi	44,77	—
Ban Zhi Lian	46,20	—
(Bai) Dou Kou	46,51	—
Mai Ya	47,11	—
Gu Sui Bu	49,08	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	7,19
62621	62621	0,00	7,71
62622	62622	0,00	7,92
61886	61886	0,00	6,51

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Dang Shen
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60000-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Dang Shen	3	0	4

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Dang Shen* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Dang Shen	G077HS352SG1	62673	40	beim Lieferant
PhytoComm	Dang Shen	G077HS352SG1	62674	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dang Shen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 561 Spektren aus insgesamt 316 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Dang Shen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Dang Shen	G077H2001821	62367 [†]	20
PhytoComm	Dang Shen	G077H2001821	62368 [†]	20
PhytoComm	Dang Shen	G077HS352RQ1	62369 [†]	20
PhytoComm	Dang Shen	G077HS352RQ1	62370 [†]	20
PhytoComm	Dang Shen	G077HS352SG1	62673 [†]	20
PhytoComm	Dang Shen	G077HS352SG1	62674 [†]	20

- 13047 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

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

- 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 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.

[†]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	240	0	25 561
Typ B	1	117	3	13 046
Typ C	1	4	4	844

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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	99,9855 % (> 99,9565 %)	97,5000 % (> 95,0000 %)
Typ C	99,9612 % (> 99,3727 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Dang Shen* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yuan Zhi	5,45	—
Zhi Mu	8,10	—
Dang Gui Wei	8,41	—
Bai Shao Yao	8,45	—
Chen Pi	8,48	—
Fo Shou	8,83	—
Tian Men Dong	9,75	—
Chuan Xiong	10,16	—
Jie Geng	11,00	—
Pi Pa Ye	11,26	—
Dang Gui	12,97	—
Di Gu Pi	12,97	—
Gua Lou	13,12	—
San Qi	13,14	—
Huang Qi	13,20	—
Ye Jiao Teng	13,26	—
Qin Jiao	13,61	—
Shen Qu	13,87	—
Bai Zhu	14,82	—
Yu Zhu	15,20	—
Cang Zhu	15,32	—
Mu Gua	15,38	—
Shan Yao	15,69	—
Rou Gui	16,23	—
Da Zao	16,55	—
He Huan Pi	16,78	—
Gou Qi Zi	16,95	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tai Zi Shen	17,43	—
San Leng	17,61	—
Shan Yu Rou	17,68	—
She Gan	17,99	—
Ji Li	18,17	—
Lian Zi	18,22	—
Ci Wu Jia	18,75	—
Bai Bian Dou	18,83	—
Gui Zhi	19,18	—
Ren Dong Teng	19,52	—
Chuang Mu Xiang	19,84	—
Chai Hu	20,02	—
Bai Zi Ren	20,26	—
Tu Fu Ling	20,30	—
Long Dan (Cao)	20,31	—
Zhe Bei Mu	20,45	—
Lian Qiao	20,50	—
Tao Ren	20,85	—
Fu Ling	21,35	—
Ban Xia (Jiang)	21,40	—
Mu Dan Pi	21,75	—
Bai He	22,27	—
Tian Hua Fen	22,57	—
Long Yan Rou	22,88	—
Fu Xiao Mai	22,96	—
Huo Ma Ren	23,13	—
Sheng Jiang	23,93	—
Sang Zhi	24,18	—
Gou Teng	25,04	—
Zhu Ru	25,29	—
(Huai) Niu Xi	25,38	—
Mai Men Dong	25,69	—
Jiao Gu Lan	26,31	—
Ling Zhi	26,36	—
Chi Shao (Yao)	26,36	—
Bai Xian Pi	27,05	—
Mao Dong Qing	27,26	—
Ji Xue Teng	28,06	—
Dan Shen	28,23	—
Bai Mao Gen	28,66	—
Suan Zao Ren	28,71	—
Zhi Ke	28,87	—
Mang Xiao	29,99	—
Jin Yin Hua	30,33	—
Ma Huang	30,69	—
Gan Cao	30,86	—
Huang Qin	30,97	—
Fu Zi	31,12	—
Yi Yi Ren	31,29	—
Zi Wan	31,82	—
Wu Wei Zi	31,85	—
Hou Po	32,01	—
Hong Jing Tian	32,20	—
Du Huo	32,36	—
Ba Ji Tian	33,22	—
Ze Xie	33,27	—
Lai Fu Zi	33,99	—
Gan Jiang	34,57	—
Yin Yang Huo	34,57	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Wang Bu Liu Xing	34,99	—
Che Qian Zi	36,55	—
Yan Hu Suo	36,87	—
Qing Pi	36,99	—
Fang Feng	37,25	—
Fang Ji	37,29	—
Chuan Lian Zi	37,62	—
Ma Huang Gen	38,17	—
Fu Shen	38,74	—
Dan Dou Chi	39,81	—
(Shi) Chang Pu	40,92	—
Yu Jin	41,08	—
Lu Gen	41,82	—
E Zhu	44,90	—
Sha Shen (Bei)	47,80	—
Ban Zhi Lian	47,90	—
Mai Ya	48,33	—
Xiang Fu	49,25	—
Cang Er Zi	49,46	—
Qiang Huo	49,89	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62368	62368	0,00	11,00
62673	62673	0,00	5,68
62369	62369	0,00	8,10
62674	62674	0,00	5,45
62370	62370	0,00	8,26
62367	62367	0,00	11,02

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Di Fu Zi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	10002264-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Di Fu Zi; Kochiae scopariae fructus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Di 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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Di Fu Zi	1	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Di Fu Zi* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 Fu Zi* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Di Fu Zi	G131H0605921	62737	40	beim Lieferant
PhytoComm	Di Fu Zi	G131H0605921	62738	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Di Fu Zi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Di Fu Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Di Fu Zi	G131H0605921	62737†	20
PhytoComm	Di Fu Zi	G131H0605921	62738†	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 1 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Di Fu Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Di Fu Zi	G131H0605122	1

- 852 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 515 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 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 *Di 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	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	0	0	1	852

Die Substanz/Substanzgruppe *Di 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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8343 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Di Fu Zi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Guang Huo Xiang	30,21	–
Hua Shi	45,59	–
Xin Yi	50,09	–

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62738	62738	0,00	30,59
62737	62737	0,00	30,21

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Di Gu Pi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60036-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Di Gu Pi	3	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Di Gu Pi* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Di Gu Pi	G149HS101SK1	62691	40	beim Lieferant
PhytoComm	Di Gu Pi	G149HS101SK1	62692	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Di Gu Pi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 561 Spektren aus insgesamt 316 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Di Gu Pi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
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
PhytoComm	Di Gu Pi	G149HS101SK1	62691 [†]	20
PhytoComm	Di Gu Pi	G149HS101SK1	62692 [†]	20

- 13 047 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Di Gu Pi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

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

- 849 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 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	237	3	25 560
Typ B	2	112	8	13 045
Typ C	5	1	3	844

[†]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 *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	99,9964 % (> 99,9814 %)	98,7500 % (> 97,5000 %)
Typ B	99,9855 % (> 99,9565 %)	93,3333 % (> 90,8333 %)
Typ C	99,6331 % (> 99,0454 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Di Gu Pi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ban Xia (Jiang)	3,71	—
He Huan Pi	4,80	—
Sheng Jiang	5,19	—
Gui Zhi	5,19	—
Ci Wu Jia	6,54	—
Lian Zi	7,19	—
Rou Gui	7,54	—
Zhu Ru	8,97	—
Bai Shao Yao	9,08	—
Sang Zhi	9,14	—
Tao Ren	9,43	—
Zhe Bei Mu	10,30	—
Bai Bian Dou	10,61	—
Jie Geng	10,84	—
Shen Qu	10,92	—
Bai Zi Ren	11,01	—
Yi Yi Ren	11,46	—
Bai Zhu	11,71	—
Fu Xiao Mai	11,91	—
San Leng	12,10	—
Ji Li	12,42	—
Tai Zi Shen	12,76	—
Gou Teng	13,63	—
Fu Ling	13,81	—
Huo Ma Ren	14,83	—
Tian Hua Fen	15,44	—
Ling Zhi	15,63	—
Fo Shou	16,04	—
Ye Jiao Teng	16,35	—
Bai Xian Pi	16,61	—
Gua Lou	16,66	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ji Xue Teng	16,74	—
Qing Pi	17,27	—
Dang Shen	17,42	—
Ze Xie	17,78	—
She Gan	18,00	—
Gou Qi Zi	18,32	—
Dang Gui Wei	18,56	—
Huang Qi	18,76	—
Pi Pa Ye	18,80	—
Yuan Zhi	19,44	—
Long Dan (Cao)	19,58	—
Chuan Xiong	19,93	—
Qin Jiao	20,15	—
Tian Men Dong	20,35	—
Ma Huang Gen	20,81	—
Long Yan Rou	20,98	—
Du Huo	21,11	—
Chen Pi	21,42	—
San Qi	21,74	—
Mu Dan Pi	21,84	—
Shan Yao	22,19	—
Lian Qiao	22,20	—
Bai Mao Gen	22,25	—
Mu Gua	22,70	—
Da Zao	23,05	—
Gan Jiang	23,11	—
Tu Fu Ling	23,46	—
Fu Shen	23,72	—
Wang Bu Liu Xing	23,86	—
(Shi) Chang Pu	24,04	—
Chuan Lian Zi	24,43	—
Chi Shao (Yao)	24,62	—
Cang Zhu	24,85	—
Ren Dong Teng	24,92	—
Lai Fu Zi	25,05	—
Bai He	25,06	—
Dang Gui	25,42	—
Yan Hu Suo	25,56	—
Lu Gen	25,63	—
Yu Jin	25,79	—
Chai Hu	26,46	—
Zhi Mu	26,80	—
Cang Er Zi	27,02	—
Mai Men Dong	27,74	—
Fu Zi	28,57	—
Qiang Huo	29,07	—
Wu Wei Zi	29,24	—
Mang Xiao	29,26	—
Zi Wan	29,56	—
Dan Shen	29,59	—
Jin Yin Hua	29,80	—
Shan Yu Rou	29,83	—
Zhi Ke	31,08	—
Xiang Fu	31,67	—
(Huai) Niu Xi	31,74	—
Niu Bang Zi	31,94	—
Jiao Gu Lan	32,07	—
Dan Dou Chi	32,08	—
Zi Su Zi	32,54	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Mao Dong Qing	32,62	—
Ban Zhi Lian	32,98	—
Ku Shen	33,20	—
Yi Mu Cao	33,50	—
Fang Ji	33,56	—
E Zhu	33,58	—
Yu Zhu	33,66	—
Huang Qin	34,63	—
Yin Yang Huo	35,00	—
Ma Huang	35,19	—
Ba Ji Tian	35,33	—
Gan Cao	36,06	—
Hou Po	36,80	—
Mai Ya	37,27	—
Huang Lian	38,11	—
Jiang Huang	38,67	—
Che Qian Zi	39,26	—
Sha Shen (Bei)	40,97	—
Hong Jing Tian	42,96	—
Wu Yao	43,55	—
Pu Gong Ying	43,68	—
Suan Zao Ren	44,25	—
Dong Gua Zi	45,04	—
Fang Feng	45,06	—
Zi Hua Di Ding	45,29	—
Xie Bai	45,39	—
Du Zhong	45,88	—
Zhi Zi	47,32	—
Wei Ling Xian	48,59	—
(Bai) Dou Kou	49,13	—
Zhu Ling	49,82	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	10,84
62348	62348	0,00	9,44
62347	62347	0,00	9,14
62692	62692	0,00	3,71
62691	62691	0,00	3,94
62212	62212	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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Dong Gua Zi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60202-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Dong Gua Zi	1	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Dong Gua Zi* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	G049H0551822	62513	40	beim Lieferant
PhytoComm	Dong Gua Zi	G049H0551822	62514	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dong Gua Zi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 Gua Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Dong Gua Zi	G049H0551822	62513 [†]	20
PhytoComm	Dong Gua Zi	G049H0551822	62514 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 1 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dong Gua Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Dong Gua Zi	G049H0551221	1

- 852 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 515 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	80	0	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	0	0	1	852

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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8343 %)	k.A. (k.A.)

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

[†]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.

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Dong Gua Zi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Suan Zao Ren	18,06	—
Cang Er Zi	20,00	—
Ku Shen	27,61	—
Zhi Zi	28,37	—
Shan Yao	29,05	—
Shen Qu	32,58	—
Huo Ma Ren	33,76	—
Wei Ling Xian	35,74	—
Mang Xiao	38,44	—
San Qi	39,80	—
Gan Jiang	41,09	—
Sang Zhi	42,45	—
Di Gu Pi	43,26	—
Gua Lou	43,62	—
Bai Bian Dou	44,15	—
Mu Gua	44,26	—
Wu Wei Zi	45,74	—
Zi Su Zi	47,22	—
She Gan	48,26	—
Gan Cao	48,63	—
Bai Shao Yao	48,89	—
Jie Geng	49,75	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	18,37
62514	62514	0,00	18,06

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Dong Kui Zi**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 60483-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Dong Kui Zi	1	0	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Dong Kui Zi* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 39 821 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.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Dong Kui Zi	G001H0834821	62505 [†]	20
PhytoComm	Dong Kui Zi	G001H0834821	62506 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Dong Kui Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 853 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 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 *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	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	0	0	0	853

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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8323 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

[†]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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Dong Kui Zi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Shen Qu	23,38	—
Cang Er Zi	26,87	—
Gui Zhi	46,33	—
Shan Yao	46,89	—
Zhe Bei Mu	49,19	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	25,44
62506	62506	0,00	23,38

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Du Huo
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	50259-2020-03-11
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 *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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Du Huo	1	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Du Huo* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 39 821 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.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Du Huo	G021H1610821	62391 [†]	20
PhytoComm	Du Huo	G021H1610821	62392 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Du Huo	g021h610221	1
PhytoComm	Du Huo	G021H1610421	2

- 850 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 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 *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	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	1	0	3	849

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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,9225 % (> 99,3353 %)	k.A. (k.A.)

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

[†]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.

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Du Huo* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Lu Gen	9,77	—
Mu Dan Pi	10,17	—
Gou Qi Zi	10,33	—
Dang Gui Wei	11,99	—
Dang Gui	12,00	—
She Gan	12,74	—
Chai Hu	12,75	—
Bai Mao Gen	14,33	—
Chuan Xiong	16,03	—
(Shi) Chang Pu	17,00	—
Zi Wan	17,07	—
Fang Feng	17,10	—
Gui Zhi	17,37	—
San Leng	17,65	—
Zhi Mu	19,33	—
Cang Zhu	19,44	—
Long Dan (Cao)	20,37	—
Huang Qi	20,91	—
Hou Po	21,11	—
Ba Ji Tian	21,19	—
Sang Zhi	21,38	—
Hong Jing Tian	22,54	—
Ju Hua	22,94	—
Wu Yao	23,25	—
Gua Lou	23,26	—
Gan Jiang	23,27	—
Lian Qiao	23,30	—
Chen Pi	23,63	—
Qing Pi	24,10	—
Bai Shao Yao	24,57	—
(Huai) Niu Xi	24,64	—
Di Gu Pi	24,90	—
Ji Li	25,76	—
Yi Mu Cao	27,18	—
Xiang Fu	27,54	—
Xian He Cao	28,12	—
Jie Geng	28,13	—
Dang Shen	29,11	—
Mang Xiao	29,38	—
E Zhu	31,36	—
Tu Fu Ling	31,75	—
Xie Bai	31,89	—
Tian Hua Fen	32,12	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Zhu	32,75	—
Jiang Huang	33,25	—
Mu Gua	34,07	—
He Huan Pi	34,43	—
Qin Jiao	34,81	—
Zhi Ke	35,92	—
Chuan Lian Zi	36,42	—
Sha Ren	36,44	—
Huo Ma Ren	36,55	—
Sha Shen (Bei)	36,99	—
Yu Jin	37,94	—
Lai Fu Zi	38,23	—
Chi Shao (Yao)	39,39	—
Zi Su Zi	39,40	—
Ku Shen	40,15	—
Da Zao	40,27	—
Gu Sui Bu	40,51	—
Yan Hu Suo	40,56	—
Shan Yao	40,82	—
Huang Jing	41,94	—
Sheng Jiang	42,18	—
Qiang Huo	42,81	—
Wei Ling Xian	42,99	—
Yuan Zhi	43,11	—
He Shou Wu	43,33	—
Ze Xie	43,45	—
(Bai) Dou Kou	43,63	—
Ge Gen	44,36	—
Bai He	44,80	—
Niu Bang Zi	45,47	—
Ma Bian Cao	45,55	—
Wu Wei Zi	46,10	—
Huang Bo	47,69	—
Sang Ji Sheng	47,84	—
Xu Duan	48,17	—
Mai Men Dong	48,43	—
Cang Er Zi	48,51	—
Sang Bai Pi	50,21	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62392	62392	0,00	9,80
62391	62391	0,00	9,77

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Du Zhong
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60214-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Du Zhong	3	0	4

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Du Zhong* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Du Zhong	G101HS133SH1	62579	40	beim Lieferant
PhytoComm	Du Zhong	G101HS133SH1	62580	40	beim Lieferant
PhytoComm	Du Zhong	G101HS133SP1	62729	40	beim Lieferant
PhytoComm	Du Zhong	G101HS133SP1	62730	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Du Zhong*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 561 Spektren aus insgesamt 316 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Du Zhong*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Du Zhong	G101H0736821	62335 [†]	20
PhytoComm	Du Zhong	G101H0736821	62336 [†]	20
PhytoComm	Du Zhong	G101HS133SH1	62579 [†]	20
PhytoComm	Du Zhong	G101HS133SH1	62580 [†]	20
PhytoComm	Du Zhong	G101HS133SP1	62729 [†]	20
PhytoComm	Du Zhong	G101HS133SP1	62730 [†]	20

- 13 047 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Du Zhong*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Du Zhong	G101H0736321	1
Phytocomm	Du Zhong	g101h0736021	1
Phytocomm	Du Zhong	g101h076521	1
Phytocomm	Du Zhong	G101H0736522	5

- 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 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 *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	236	4	25 561
Typ B	0	109	11	13 047
Typ C	0	0	8	845

[†]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 *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 % (> 99,9701 %)	98,3333 % (> 97,0833 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9421 %)	90,8333 % (> 88,3333 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8230 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Du Zhong* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yin Chen Hao	3,84	—
Yu Jin	4,35	—
Mao Dong Qing	4,73	—
Fang Ji	8,41	—
Ling Zhi	8,57	—
Qiang Huo	8,66	—
Hou Po	10,55	—
Bai Xian Pi	10,79	—
Yin Yang Huo	11,46	—
Zi Hua Di Ding	11,72	—
Bu Gu Zhi	11,99	—
Yan Hu Suo	13,07	—
Sang Bai Pi	13,09	—
Jing Jie	13,57	—
Dan Zhu Ye	13,67	—
Jiao Gu Lan	14,22	—
Dan Dou Chi	14,44	—
Qing Pi	14,70	—
Shen Qu	14,89	—
Shan Yao	15,10	—
Mu Dan Pi	15,33	—
Ma Bian Cao	15,57	—
Bai Bian Dou	15,63	—
Che Qian Zi	16,55	—
Chai Hu	17,46	—
Ye Jiao Teng	17,90	—
Xu Duan	17,97	—
Huang Bai	18,17	—
Ji Li	18,19	—
Pi Pa Ye	18,43	—
Tu Fu Ling	18,80	—
Ren Dong Teng	19,06	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chuan Xiong	19,32	—
Wu Jia Pi	19,54	—
Dan Shen	19,87	—
Lian Zi	20,05	—
Pu Gong Ying	20,18	—
Sha Ren	20,84	—
Hong Jing Tian	21,25	—
Yuan Zhi	21,46	—
Huang Lian	21,57	—
Xi Xian Cao	21,60	—
Nü Zhen Zi	22,24	—
Ji Xue Teng	22,50	—
Jin Yin Hua	24,29	—
Ma Huang Gen	24,80	—
Ma Huang	24,93	—
Zhi Ke	25,08	—
Lian Qiao	25,41	—
Ban Xia (Jiang)	26,13	—
He Shou Wu	26,30	—
Sang Ji Sheng	26,40	—
(Sheng) Di Huang	26,53	—
Bai Shao Yao	26,77	—
He Huan Pi	27,36	—
Wu Wei Zi	27,61	—
Rou Gui	27,69	—
Gua Lou	27,78	—
Gou Teng	28,20	—
Di Gu Pi	29,48	—
Xian He Cao	29,96	—
Sheng Jiang	30,40	—
Cang Zhu	30,45	—
Jin Qian Cao	30,97	—
Fu Xiao Mai	31,25	—
Chen Pi	31,25	—
Sang Ye	31,37	—
Wang Bu Liu Xing	31,38	—
Fu Zi	31,38	—
Gui Zhi	32,82	—
Xia Ku Cao	32,88	—
Gou Qi Zi	33,11	—
Yi Mu Cao	33,16	—
Yi Yi Ren	33,55	—
Xuan Shen	33,75	—
Wu Zhu Yu	35,16	—
Mang Xiao	35,30	—
Huo Ma Ren	35,65	—
Da Zao	35,69	—
Wu Mei	35,84	—
Cang Er Zi	36,44	—
Gu Sui Bu	37,02	—
Tian Hua Fen	37,24	—
Jiang Huang	37,44	—
E Zhu	37,48	—
Tao Ren	37,72	—
Fu Ling	37,88	—
Zhi Shi	39,31	—
Ban Zhi Lian	39,44	—
Qing Hao	40,11	—
Shan Yu Rou	40,11	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Huang Bo	40,59	—
Zhe Bei Mu	40,88	—
Xin Yi	41,30	—
Ze Xie	41,77	—
Ge Gen	41,85	—
Sang Zhi	41,91	—
Hong Hua	42,12	—
Jie Geng	42,56	—
Yu Xing Cao	42,71	—
Bai Zi Ren	43,14	—
Tai Zi Shen	43,63	—
Fu Shen	43,89	—
Chi Shao (Yao)	44,22	—
San Qi	44,99	—
Suan Zao Ren	45,01	—
Ci Wu Jia	45,63	—
Zhu Ru	46,59	—
Bai He	47,63	—
Huang Qin	47,83	—
Bai Zhu	48,13	—
Zi Su Zi	48,23	—
Sha Shen (Bei)	48,61	—
Long Yan Rou	48,82	—
Bai Mao Gen	48,84	—
Hua Shi	48,93	—
Chuang Mu Xiang	49,12	—
Zhi Mu	49,22	—
Hu Zhang	49,46	—
Fang Feng	49,78	—
Han Lian Cao	51,38	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62579	62579	0,00	4,73
62335	62335	0,00	4,15
62729	62729	0,00	4,35
62336	62336	0,00	3,84
62580	62580	0,00	4,75
62730	62730	0,00	4,46

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 Labor-

prüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	E Zhu
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	50344-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
E Zhu	1	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *E Zhu* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	G083H1110821	62515	40	beim Lieferant
PhytoComm	E Zhu	G083H1110821	62516	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *E Zhu*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *E Zhu*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	E Zhu	G083H1110821	62515 [†]	20
PhytoComm	E Zhu	G083H1110821	62516 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 4 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *E Zhu*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	E Zhu	H1110021	1
Phytocomm	E Zhu	h1110021	1
PhytoComm	E Zhu	G083H1110222	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 *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	80	0	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	1	0	4	848

Die Substanz/Substanzgruppe *E 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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,8450 % (> 99,2573 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *E Zhu* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ji Li	15,57	—
Cang Er Zi	15,89	—
Jiang Huang	17,72	—
Sha Shen (Bei)	19,05	—
Gui Zhi	21,57	—
Tu Fu Ling	22,30	—
Sha Ren	22,46	—
Mang Xiao	22,61	—
Sang Zhi	22,84	—
(Bai) Dou Kou	23,12	—
He Huan Pi	23,66	—
Yan Hu Suo	24,37	—
Chuan Xiong	24,53	—
Chuan Lian Zi	25,87	—
Bai Bian Dou	26,71	—
Mo Yao	27,33	—
Niu Bang Zi	29,43	—
Wang Bu Liu Xing	29,46	—
Zi Su Zi	29,64	—
Long Dan (Cao)	29,66	—
Ba Ji Tian	30,00	—
Bai He	30,08	—
Lai Fu Zi	30,80	—
Chai Hu	30,96	—
Chen Pi	31,18	—
Mu Dan Pi	31,32	—
Sheng Jiang	31,43	—
San Qi	31,95	—
She Gan	31,99	—
Zhu Ling	32,91	—
Shan Yao	33,16	—
Di Gu Pi	33,23	—
Mai Ya	34,86	—
Du Huo	35,49	—
Yi Mu Cao	36,53	—
Xie Bai	37,43	—
Yu Jin	38,16	—
Gan Jiang	38,30	—
Huo Ma Ren	38,51	—
Xiang Fu	38,93	—
(Huai) Niu Xi	38,96	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yuan Zhi	39,46	—
Ban Xia (Jiang)	39,63	—
Gou Qi Zi	39,75	—
Wu Yao	40,04	—
Hou Po	40,49	—
Fu Ling	40,59	—
Huang Lian	41,06	—
Dang Gui	41,13	—
Xian He Cao	41,13	—
Lu Gen	41,61	—
Cang Zhu	42,40	—
Fang Feng	43,31	—
Rou Gui	43,55	—
Jie Geng	43,76	—
Tian Hua Fen	44,28	—
Dang Shen	44,63	—
Da Zao	45,13	—
Fang Ji	45,36	—
(Shi) Chang Pu	45,69	—
Qing Pi	45,79	—
Zhi Mu	45,97	—
Ban Zhi Lian	46,38	—
Xin Yi	46,66	—
San Leng	47,08	—
Zhi Ke	47,45	—
Qiang Huo	47,69	—
Gua Lou	47,91	—
Hong Jing Tian	48,05	—
Lian Zi	48,85	—
Bai Zhu	49,50	—
Yin Yang Huo	49,71	—
Dan Dou Chi	49,72	—
Qin Jiao	49,95	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62515	62515	0,00	15,57
62516	62516	0,00	15,89

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Fang Feng
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	50261-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Fang Feng	1	0	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Fang Feng* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	G217H0728821	62307	40	beim Lieferant
PhytoComm	Fang Feng	G217H0728821	62308	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fang Feng*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 Feng*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Fang Feng	G217H0728821	62307†	20
PhytoComm	Fang Feng	G217H0728821	62308†	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Fang Feng*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Fang Feng	g217h0728923	1
Phytocomm	Fang Feng	G217H0728521	3
Phytocomm	Fang Feng	g217h0728221	1
PhytoComm	Fang Feng	G217H0728521	2

- 846 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 *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	80	0	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	2	0	7	844

Die Substanz/Substanzgruppe *Fang Feng* 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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,7674 % (> 99,1791 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Fang Feng* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chen Pi	9,70	—
Gou Qi Zi	10,56	—
Gui Zhi	12,27	—
Ju Hua	13,24	—
Du Huo	14,48	—
Chai Hu	17,87	—
Dang Gui Wei	18,16	—
Lu Gen	18,20	—
Chuan Xiong	18,62	—
Zi Wan	18,90	—
Hou Po	19,08	—
Huang Jing	19,58	—
(Shi) Chang Pu	19,78	—
Wu Yao	20,32	—
Dang Gui	20,97	—
She Gan	21,02	—
Ba Ji Tian	22,21	—
Zhi Mu	22,49	—
Gan Jiang	22,66	—
Yi Mu Cao	23,07	—
Lian Qiao	23,08	—
Mu Dan Pi	23,47	—
Hong Jing Tian	23,49	—
Cang Zhu	23,89	—
Xie Bai	24,00	—
He Huan Pi	24,12	—
Gua Lou	24,13	—
Bai Mao Gen	24,97	—
Ji Li	26,09	—
Gu Sui Bu	26,11	—
Huang Qi	26,91	—
San Leng	27,13	—
Qiang Huo	27,62	—
Mang Xiao	27,79	—
Sang Zhi	27,97	—
Xu Duan	28,32	—
Qing Pi	29,22	—
Jiang Huang	29,38	—
Xian He Cao	29,79	—
Long Dan (Cao)	31,85	—
Huo Ma Ren	32,27	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ma Bian Cao	32,30	—
Yu Jin	34,11	—
(Huai) Niu Xi	34,30	—
Dan Shen	34,39	—
Jie Geng	34,69	—
Sang Ji Sheng	34,70	—
E Zhu	34,71	—
Sha Ren	34,93	—
Di Gu Pi	34,95	—
Xiang Fu	35,08	—
Dang Shen	35,60	—
He Shou Wu	35,67	—
Tu Fu Ling	36,68	—
Huang Bo	36,80	—
Sang Bai Pi	37,54	—
Ku Shen	37,63	—
Wu Zhu Yu	37,79	—
Zi Su Zi	38,31	—
Mu Gua	39,40	—
Yin Chen Hao	39,82	—
Zhi Ke	40,47	—
Lai Fu Zi	40,53	—
Yan Hu Suo	41,04	—
Chuan Lian Zi	41,33	—
Wei Ling Xian	41,50	—
Nü Zhen Zi	41,74	—
Sheng Jiang	41,88	—
Yin Yang Huo	42,42	—
Tian Hua Fen	42,51	—
Da Zao	43,34	—
Shan Yao	43,62	—
Bai Zhu	43,84	—
Niu Bang Zi	44,02	—
Ge Gen	44,86	—
Xin Yi	45,26	—
(Bai) Dou Kou	45,47	—
Fu Zi	45,69	—
Ze Xie	46,95	—
Chi Shao (Yao)	47,24	—
Cang Er Zi	47,30	—
Yuan Zhi	47,44	—
Bai Shao Yao	47,61	—
Bai Bian Dou	48,23	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62308	62308	0,00	10,53
62307	62307	0,00	9,70

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Fang Ji
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60270-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Fang Ji	1	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Fang Ji* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 39 821 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.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Fang Ji	G236HS122QM1	62179 [†]	20
PhytoComm	Fang Ji	G236HS122QM1	62180 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Fang Ji	G236H0727321	1
PhytoComm	Fang Ji	G236H0727123	1

- 851 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 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 *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	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	0	0	2	851

Die Substanz/Substanzgruppe *Fang Ji* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8279 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Fang Ji* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Qing Pi	4,45	—
Jiao Gu Lan	8,54	—
Huang Bai	10,24	—
Zi Hua Di Ding	10,78	—
Du Zhong	11,20	—
Dan Shen	12,23	—
Chai Hu	12,90	—
Qiang Huo	13,39	—
Mao Dong Qing	13,84	—
Shan Yao	15,88	—
Yan Hu Suo	16,19	—
Wu Wei Zi	16,54	—
Sang Ye	17,19	—
Bai Bian Dou	17,66	—
Pi Pa Ye	18,09	—
Hong Jing Tian	18,98	—
Jin Yin Hua	19,30	—
Mu Dan Pi	19,68	—
Zhi Ke	20,08	—
Ling Zhi	20,43	—
Yu Jin	20,58	—
Yin Yang Huo	20,89	—
Hou Po	20,90	—
Ji Li	20,99	—
Dan Dou Chi	21,02	—
Chuan Xiong	21,72	—
Bai Xian Pi	22,44	—
Huang Lian	22,73	—
Ren Dong Teng	23,33	—
Shan Yu Rou	23,69	—
Gua Lou	24,04	—
Bai Shao Yao	24,30	—
Xi Xian Cao	24,36	—
Lian Qiao	24,71	—
Hong Hua	25,08	—
Cang Zhu	25,51	—
Ma Huang	25,60	—
Ye Jiao Teng	26,22	—
Che Qian Zi	26,54	—
Wu Mei	26,74	—
Ji Xue Teng	27,31	—
Shen Qu	27,50	—
Di Gu Pi	27,75	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
He Huan Pi	27,87	—
Lian Zi	27,98	—
Bai Zhu	28,61	—
Gou Qi Zi	28,68	—
Fu Zi	28,78	—
Cang Er Zi	29,05	—
Gui Zhi	29,16	—
Tu Fu Ling	30,18	—
Pu Gong Ying	30,23	—
Yuan Zhi	31,71	—
Suan Zao Ren	33,57	—
Xia Ku Cao	34,63	—
Ban Xia (Jiang)	34,70	—
Sheng Jiang	36,06	—
Bai Zi Ren	36,66	—
Gou Teng	37,21	—
Jiang Huang	38,11	—
Huo Ma Ren	38,15	—
Chen Pi	38,39	—
Yi Mu Cao	38,70	—
Tao Ren	38,78	—
Dang Gui	38,89	—
San Qi	38,98	—
Dang Shen	39,04	—
Huang Qin	39,77	—
Nü Zhen Zi	40,11	—
Mang Xiao	40,29	—
Zhe Bei Mu	40,34	—
Tai Zi Shen	40,42	—
Fu Xiao Mai	40,55	—
Tian Hua Fen	40,79	—
Chi Shao (Yao)	41,37	—
Bai Mao Gen	41,70	—
Rou Gui	42,93	—
Ze Xie	43,93	—
Fu Ling	44,06	—
Wang Bu Liu Xing	44,88	—
Ma Huang Gen	45,13	—
Yu Zhu	45,16	—
Xin Yi	45,41	—
Sang Zhi	45,97	—
Chuang Mu Xiang	46,14	—
Da Zao	46,20	—
Zhi Mu	47,23	—
Gan Cao	47,40	—
Yi Yi Ren	47,70	—
Jie Geng	48,92	—
Ban Zhi Lian	49,97	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	4,50
62180	62180	0,00	4,45

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Fo Shou
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60119-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Fo Shou	1	0	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Fo Shou* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	G307HS159RQ1	62419	40	beim Lieferant
PhytoComm	Fo Shou	G307HS159RQ1	62420	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fo Shou*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Fo Shou*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Fo Shou	G307HS159RQ1	62419 [†]	20
PhytoComm	Fo Shou	G307HS159RQ1	62420 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Fo Shou*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 853 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 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	1	79	1	25 720
Typ B	0	39	1	13 127
Typ C	0	0	0	853

Die Substanz/Substanzgruppe *Fo Shou* 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	99,9976 % (> 99,9827 %)	98,7500 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	97,5000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8323 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

[†]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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Fo Shou* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gua Lou	4,73	—
Chen Pi	7,35	—
Tian Men Dong	9,26	—
Ye Jiao Teng	9,48	—
Tao Ren	10,79	—
Rou Gui	11,90	—
Bai Shao Yao	12,59	—
Tai Zi Shen	13,25	—
He Huan Pi	13,38	—
Dang Shen	13,41	—
Di Gu Pi	13,58	—
Lian Zi	13,77	—
Yu Zhu	14,34	—
Da Zao	14,54	—
Zhe Bei Mu	14,57	—
Long Yan Rou	14,94	—
Zhi Mu	15,21	—
Shen Qu	15,32	—
Gui Zhi	15,71	—
Ci Wu Jia	16,59	—
Yuan Zhi	16,65	—
Pi Pa Ye	16,66	—
Ban Xia (Jiang)	17,12	—
Sheng Jiang	17,32	—
Dang Gui Wei	17,65	—
Chuan Xiong	17,90	—
Tu Fu Ling	17,91	—
Fu Xiao Mai	17,97	—
Bai Xian Pi	18,64	—
Bai Bian Dou	18,82	—
Gou Teng	18,88	—
Ji Li	19,15	—
Bai Zi Ren	19,31	—
Fu Ling	19,59	—
San Qi	21,17	—
Ji Xue Teng	21,20	—
Ma Huang	21,90	—
Huo Ma Ren	22,17	—
Cang Zhu	23,08	—
Ren Dong Teng	23,22	—
Zhu Ru	23,91	—
Yi Yi Ren	24,08	—
Lian Qiao	24,10	—
Dan Shen	24,98	—
Ling Zhi	25,10	—
Shan Yao	25,16	—
Dang Gui	25,39	—
Shan Yu Rou	26,05	—
Tian Hua Fen	26,20	—
Zhi Ke	26,61	—
Ma Huang Gen	26,77	—
Fu Shen	26,98	—
Gou Qi Zi	28,07	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Zhu	28,50	—
Fu Zi	29,12	—
Jiao Gu Lan	29,35	—
Jie Geng	29,78	—
Huang Qin	29,95	—
Yin Yang Huo	29,98	—
Mao Dong Qing	31,47	—
Hong Jing Tian	32,85	—
Yan Hu Suo	33,52	—
Dan Dou Chi	33,62	—
Jin Yin Hua	35,32	—
Ze Xie	35,49	—
Yu Jin	35,83	—
Wu Wei Zi	36,36	—
Sang Zhi	36,82	—
Chai Hu	37,71	—
Hou Po	37,91	—
Chuang Mu Xiang	37,97	—
Fang Ji	38,23	—
Mang Xiao	38,26	—
Gan Cao	38,31	—
Wang Bu Liu Xing	41,60	—
Che Qian Zi	41,83	—
Chuan Lian Zi	41,91	—
Suan Zao Ren	41,97	—
Mai Men Dong	43,46	—
Chi Shao (Yao)	43,69	—
San Leng	44,68	—
Mu Dan Pi	45,81	—
Huang Qi	45,95	—
Huang Lian	46,63	—
Qiang Huo	47,49	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62419	62419	0,00	6,82
62420	62420	0,00	4,73

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Fu Ling
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	50260-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Fu Ling	2	0	4

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Fu Ling* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Fu Ling	G200HS211SH1	62597	40	beim Lieferant
PhytoComm	Fu Ling	G200HS211SH1	62598	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fu Ling*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 Ling*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Fu Ling	G200HS211RT1	62429 [†]	20
PhytoComm	Fu Ling	G200HS211RT1	62430 [†]	20
PhytoComm	Fu Ling	G200HS211SH1	62597 [†]	20
PhytoComm	Fu Ling	G200HS211SH1	62598 [†]	20

- 13 087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 12 Spektren von 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fu Ling*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phyto Comm	Fu Ling	G200H1019522	1
Phytocomm	Fu Ling	G200H1019221	1
Phytocomm	Fu Ling	G200H1019321	1
Phytocomm	Fu Ling	g200h1019321	3
Phytocomm	Fu Ling	G200H1019522	2
PhytoComm	Fu Ling	G200H1019221	1
PhytoComm	Fu Ling	G200H1019321	1
PhytoComm	Fu Ling	G200H1019522	1
PhytoComm	Fu Ling	G200H1019622	1

- 841 Spektren von 11 *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 *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	160	0	25 641
Typ B	0	80	0	13 087
Typ C	0	0	12	841

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:

[†]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.

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9422 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8224 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Fu Ling* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yi Yi Ren	8,80	—
Zhu Ru	8,97	—
Gui Zhi	9,37	—
Sheng Jiang	9,44	—
Rou Gui	11,46	—
Ban Xia (Jiang)	11,53	—
Bai Bian Dou	11,92	—
Gou Teng	12,09	—
Lian Zi	12,74	—
Wang Bu Liu Xing	13,16	—
Ji Xue Teng	13,22	—
Ma Huang Gen	14,46	—
Fu Xiao Mai	14,83	—
He Huan Pi	14,97	—
Fu Shen	15,05	—
Ci Wu Jia	15,25	—
Ji Li	15,97	—
Bai Xian Pi	16,00	—
Ren Dong Teng	16,30	—
Ling Zhi	16,59	—
Tao Ren	19,15	—
Huo Ma Ren	19,36	—
Tai Zi Shen	20,62	—
Di Gu Pi	21,68	—
Bai Zi Ren	21,94	—
Bai Shao Yao	22,34	—
Zhe Bei Mu	23,42	—
Ye Jiao Teng	24,46	—
Shen Qu	24,91	—
Dan Dou Chi	25,20	—
San Qi	25,46	—
Tian Men Dong	25,95	—
Yu Jin	26,02	—
Fo Shou	26,03	—
Mao Dong Qing	26,62	—
Chen Pi	26,77	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tian Hua Fen	29,21	—
Dan Shen	29,67	—
Long Yan Rou	29,96	—
Gua Lou	30,41	—
Yan Hu Suo	31,35	—
Shan Yao	31,37	—
Da Zao	31,57	—
Tu Fu Ling	31,88	—
Yuan Zhi	31,89	—
Chuan Xiong	32,39	—
Lian Qiao	32,62	—
Chai Hu	32,67	—
Yin Yang Huo	33,08	—
Zhi Mu	33,15	—
Mang Xiao	33,99	—
Pi Pa Ye	35,96	—
Jiao Gu Lan	37,24	—
Fang Ji	38,36	—
Dang Gui Wei	39,89	—
Dang Shen	40,83	—
Che Qian Zi	40,96	—
Hong Jing Tian	41,05	—
Fu Zi	41,29	—
Bai Zhu	41,61	—
Yu Zhu	41,81	—
Mai Men Dong	42,40	—
Shan Yu Rou	44,01	—
Zhi Ke	44,80	—
Bai He	45,18	—
Cang Zhu	45,25	—
Wu Wei Zi	45,26	—
Qiang Huo	45,32	—
Jie Geng	45,34	—
Ma Huang	45,56	—
Sang Zhi	46,23	—
Huang Lian	46,43	—
Jin Yin Hua	46,52	—
Huang Qin	48,81	—
Hou Po	49,14	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62598	62598	0,00	9,44

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62430	62430	0,00	8,80
62597	62597	0,00	9,20
62429	62429	0,00	9,27

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Fu Shen
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60004-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Fu Shen; Poriae cocos sclerotium paradicis

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Fu 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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Fu Shen	1	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Fu Shen* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 Shen* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Fu Shen	G201HS212SH1	62617	40	beim Lieferant
PhytoComm	Fu Shen	G201HS212SH1	62618	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fu Shen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 Shen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Fu Shen	G201HS212SH1	62617†	20
PhytoComm	Fu Shen	G201HS212SH1	62618†	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fu Shen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Fu Shen	g201h1021321	1
Phytocomm	Fu Shen	G201H1021321	1
Phytocomm	Fu Shen	G201H1021422	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 *Fu Shen* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Fu 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	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	1	0	4	848

Die Substanz/Substanzgruppe *Fu 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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,8837 % (> 99,2960 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Fu Shen* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yi Yi Ren	6,89	—
Ma Huang Gen	7,63	—
Lian Zi	10,05	—
Zhu Ru	11,26	—
Rou Gui	11,53	—
Sheng Jiang	13,78	—
Fu Xiao Mai	13,89	—
Fu Ling	14,10	—
Gui Zhi	14,10	—
Ban Xia (Jiang)	15,00	—
Ji Xue Teng	18,29	—
Gou Teng	19,56	—
Di Gu Pi	23,17	—
Long Yan Rou	24,62	—
Bai Bian Dou	25,33	—
Bai Xian Pi	25,68	—
He Huan Pi	26,28	—
Bai Shao Yao	26,56	—
Bai Zi Ren	27,26	—
Ji Li	27,56	—
Ling Zhi	28,67	—
Tao Ren	29,20	—
Tian Men Dong	29,49	—
Fo Shou	29,83	—
Da Zao	29,83	—
Ci Wu Jia	31,13	—
Ye Jiao Teng	31,69	—
Shen Qu	31,73	—
Huo Ma Ren	32,07	—
Wang Bu Liu Xing	32,52	—
Chen Pi	32,53	—
San Qi	32,77	—
Tai Zi Shen	33,69	—
Zhi Mu	33,88	—
Gua Lou	37,17	—
Zhe Bei Mu	37,27	—
Mang Xiao	37,83	—
Yuan Zhi	38,62	—
Tu Fu Ling	38,72	—
Ren Dong Teng	39,91	—
Pi Pa Ye	40,50	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dan Shen	40,83	—
Yan Hu Suo	40,87	—
Dan Dou Chi	41,19	—
Chuan Xiong	41,67	—
Tian Hua Fen	42,20	—
Dang Shen	42,92	—
Yu Jin	43,31	—
Lian Qiao	43,96	—
Shan Yu Rou	44,43	—
Shan Yao	45,82	—
Zhi Ke	46,53	—
Jiao Gu Lan	48,46	—
Huang Qin	48,82	—
Mao Dong Qing	48,90	—
Bai Zhu	50,04	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62617	62617	0,00	7,36
62618	62618	0,00	6,89

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Fu Xiao Mai**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 60081-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Fu Xiao Mai	3	0	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Fu Xiao Mai* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Fu Xiao Mai	G244HS021SK1	62631	40	beim Lieferant
PhytoComm	Fu Xiao Mai	G244HS021SK1	62632	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fu Xiao Mai*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 561 Spektren aus insgesamt 316 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Fu Xiao Mai*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
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
PhytoComm	Fu Xiao Mai	G244HS021SK1	62631 [†]	20
PhytoComm	Fu Xiao Mai	G244HS021SK1	62632 [†]	20

- 13047 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Fu Xiao Mai*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 853 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 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 *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	11	225	15	25 550
Typ B	20	105	15	13 027
Typ C	0	0	0	853

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	99,9709 % (> 99,9560 %)	93,7500 % (> 92,5000 %)
Typ B	99,8837 % (> 99,8548 %)	87,5000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8323 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Fu Xiao Mai* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yi Yi Ren	2,70	—
Rou Gui	2,84	—
Zhu Ru	3,55	—
Sheng Jiang	6,75	—
Fu Ling	7,31	—
Gui Zhi	7,42	—
Ji Li	7,45	—
Di Gu Pi	8,13	—
Bai Bian Dou	8,17	—
Wang Bu Liu Xing	8,52	—
Ban Xia (Jiang)	8,80	—
He Huan Pi	8,88	—
Ci Wu Jia	9,14	—
Bai Shao Yao	9,26	—
Lian Zi	10,85	—
Ling Zhi	11,20	—
Bai Zi Ren	11,46	—
Fu Shen	11,79	—
Tao Ren	13,02	—
Shen Qu	13,43	—
Ma Huang Gen	13,63	—
Tian Hua Fen	13,69	—
Gou Teng	14,68	—
Huo Ma Ren	14,89	—
Zhe Bei Mu	15,58	—
Ji Xue Teng	15,67	—
Tai Zi Shen	15,91	—
Shan Yao	16,64	—
Gua Lou	17,09	—
Lian Qiao	18,89	—
Bai Xian Pi	18,95	—
Pi Pa Ye	19,06	—
Ren Dong Teng	19,24	—
Yu Jin	19,43	—
Yuan Zhi	19,65	—
Chen Pi	21,37	—
Ye Jiao Teng	22,45	—
Tian Men Dong	23,07	—
Fo Shou	23,54	—
Chuan Xiong	23,98	—
Fu Zi	24,03	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Long Yan Rou	24,20	—
Yan Hu Suo	25,48	—
Da Zao	25,97	—
Tu Fu Ling	26,37	—
Mao Dong Qing	26,43	—
Dan Shen	26,77	—
Dang Shen	26,99	—
San Qi	27,40	—
Shan Yu Rou	28,90	—
Che Qian Zi	28,99	—
Wu Wei Zi	29,10	—
Dang Gui Wei	29,12	—
Fang Ji	29,51	—
Jiao Gu Lan	29,81	—
Dan Dou Chi	30,77	—
Chai Hu	30,80	—
Zhi Mu	32,03	—
Jin Yin Hua	32,03	—
Hou Po	32,15	—
Yin Yang Huo	33,22	—
Cang Zhu	34,13	—
Dang Gui	34,22	—
Yu Zhu	34,65	—
Suan Zao Ren	35,93	—
Zhi Ke	36,76	—
Huang Qin	36,80	—
Mang Xiao	38,69	—
Ma Huang	39,92	—
Qing Pi	43,41	—
Qiang Huo	43,88	—
Gou Qi Zi	44,34	—
Hong Jing Tian	44,72	—
Du Zhong	44,83	—
Huang Lian	45,17	—
Ze Xie	46,92	—
Bai Zhu	48,34	—
Sang Zhi	48,66	—
Mu Dan Pi	48,88	—
Jie Geng	49,00	—
Mai Men Dong	49,66	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62184	62184	0,00	2,84
62424	62424	0,00	2,79
62183	62183	0,00	3,10
62423	62423	0,00	4,20
62631	62631	0,00	4,38
62632	62632	0,00	2,70

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Fu Zi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	50884-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Fu Zi	3	0	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Fu Zi* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Fu Zi	G005HS158SP1	62699	40	beim Lieferant
PhytoComm	Fu Zi	G005HS158SP1	62700	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fu Zi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 561 Spektren aus insgesamt 316 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Fu Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Fu Zi	G005H0801624	62081 [†]	20
PhytoComm	Fu Zi	G005H0801624	62082 [†]	20
PhytoComm	Fu Zi	G005H0801723	62225 [†]	20
PhytoComm	Fu Zi	G005H0801723	62226 [†]	20
PhytoComm	Fu Zi	G005HS158SP1	62699 [†]	20
PhytoComm	Fu Zi	G005HS158SP1	62700 [†]	20

- 13 047 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Fu Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
phytoComm	Fu Zi	g005h0801322	1
PhytoComm	Fu Zi	G005H0801322	1
PhytoComm	Fu Zi	G005H0801524	1
PhytoComm	Fu Zi	g005h0801122	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 *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	238	2	25 561
Typ B	0	107	13	13 047
Typ C	1	0	4	848

[†]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 *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 % (> 99,9701 %)	99,1667 % (> 97,9167 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9421 %)	89,1667 % (> 86,6667 %)
Typ C	99,8837 % (> 99,2960 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Fu Zi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Shan Yao	3,94	—
Pi Pa Ye	4,62	—
Gui Zhi	6,14	—
Ren Dong Teng	7,07	—
Lian Qiao	7,90	—
Bai Bian Dou	8,35	—
Ji Li	8,74	—
Hou Po	9,49	—
Tian Hua Fen	9,67	—
Jin Yin Hua	9,95	—
Chuan Xiong	10,41	—
Bai Zi Ren	10,56	—
Gua Lou	10,61	—
Shen Qu	10,78	—
Huo Ma Ren	11,00	—
Jiang Huang	12,09	—
Yan Hu Suo	13,23	—
Bai Shao Yao	13,45	—
Ji Xue Teng	14,10	—
Jiao Gu Lan	14,20	—
Tai Zi Shen	14,54	—
Lian Zi	14,86	—
Bu Gu Zhi	15,04	—
He Huan Pi	15,30	—
Yuan Zhi	15,34	—
Cang Zhu	15,36	—
Che Qian Zi	15,36	—
Sha Ren	15,53	—
Dan Shen	15,58	—
Ling Zhi	15,71	—
Zhe Bei Mu	15,99	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yin Yang Huo	16,37	—
Chen Pi	16,78	—
Fang Ji	16,82	—
Fu Ling	16,90	—
Ban Xia (Jiang)	17,12	—
Gu Sui Bu	17,21	—
Ma Bian Cao	17,43	—
San Qi	17,88	—
Chai Hu	17,90	—
Mao Dong Qing	18,00	—
Wu Yao	18,25	—
Tu Fu Ling	18,40	—
Tao Ren	18,46	—
Wu Zhu Yu	18,48	—
Hong Jing Tian	18,52	—
Wu Wei Zi	18,59	—
Gou Teng	18,60	—
Dan Dou Chi	18,70	—
Bai Xian Pi	18,82	—
Yu Jin	18,82	—
Fu Xiao Mai	18,98	—
Ye Jiao Teng	19,66	—
Ma Huang	19,69	—
Sheng Jiang	19,72	—
Rou Gui	19,85	—
Qing Pi	20,00	—
Hu Zhang	20,06	—
Qiang Huo	20,75	—
Ci Wu Jia	20,99	—
Di Gu Pi	21,08	—
Zhu Ru	21,50	—
Xin Yi	21,97	—
Shan Yu Rou	21,97	—
Gou Qi Zi	22,02	—
Mu Dan Pi	22,04	—
Da Zao	22,59	—
Sang Ye	23,23	—
Yu Zhu	23,61	—
Yi Mu Cao	23,63	—
Dang Gui	23,75	—
Huang Bo	23,90	—
Dan Zhu Ye	23,95	—
Dang Gui Wei	24,29	—
Xian He Cao	24,55	—
(Bai) Dou Kou	24,59	—
Cang Er Zi	24,64	—
Yi Yi Ren	24,79	—
Huang Lian	24,86	—
Dang Shen	25,18	—
Lu Gen	25,36	—
(Shi) Chang Pu	25,60	—
Ma Huang Gen	25,64	—
Pu Gong Ying	25,88	—
Suan Zao Ren	26,08	—
Xiang Fu	26,24	—
Xi Xian Cao	26,98	—
Ze Xie	27,37	—
Xu Duan	27,66	—
Zi Hua Di Ding	27,86	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zhi Ke	28,04	—
Xia Ku Cao	28,37	—
Yin Chen Hao	28,62	—
Du Zhong	28,93	—
Fo Shou	28,97	—
Sang Bai Pi	29,12	—
Chuang Mu Xiang	29,69	—
Zhi Mu	29,98	—
She Gan	30,05	—
Huang Qin	30,17	—
Gan Cao	31,34	—
Bai Hua She She Cao	31,44	—
He Shou Wu	32,22	—
Sang Zhi	32,45	—
Long Yan Rou	32,57	—
Han Lian Cao	32,61	—
Nü Zhen Zi	32,65	—
Wei Ling Xian	32,97	—
Gan Jiang	33,16	—
Mang Xiao	33,37	—
Bai Zhu	33,52	—
Ju Hua	33,62	—
Zi Wan	34,03	—
Sang Ji Sheng	34,51	—
Wang Bu Liu Xing	35,47	—
Tian Men Dong	35,85	—
Du Huo	35,92	—
E Zhu	36,13	—
Xie Bai	38,25	—
Chi Shao (Yao)	38,47	—
Fu Shen	38,80	—
Fang Feng	39,80	—
Zi Su Zi	40,68	—
Jie Geng	40,76	—
Jing Jie	41,34	—
Ku Shen	41,58	—
Bai Mao Gen	42,32	—
Huang Bai	42,35	—
Zhi Shi	42,64	—
Niu Bang Zi	43,69	—
Huang Jing	44,01	—
Ba Ji Tian	45,54	—
San Leng	46,33	—
Ge Gen	46,38	—
Hong Hua	47,99	—
Huang Qi	48,67	—
Chuan Lian Zi	49,27	—
Wu Mei	49,31	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	6,67
62699	62699	0,00	4,07
62700	62700	0,00	3,94
62226	62226	0,00	9,37
62225	62225	0,00	9,99
62082	62082	0,00	6,14

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Gan Cao**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 60011-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Gan Cao	2	0	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Gan Cao* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	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 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gan Cao*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Gan Cao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Gan Cao	G119H0521822	62341 [†]	20
PhytoComm	Gan Cao	G119H0521822	62342 [†]	20
PhytoComm	Gan Cao	G119H0521823	62533 [†]	20
PhytoComm	Gan Cao	G119H0521823	62534 [†]	20

- 13 087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Gan Cao	g119h0521121	1
Phytocomm	Gan Cao	G119H0521121	1
Phytocomm	Gan Cao	G119H0521522	8
PhytoComm	Gan Cao	G119H0521121	4
PhytoComm	Gan Cao	G119H0521524	1

- 838 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 *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	160	0	25 641
Typ B	0	80	0	13 087
Typ C	0	9	6	838

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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9422 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8222 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Gan Cao* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Lian Qiao	18,89	—
Chi Shao (Yao)	19,50	—
Zi Wan	20,67	—
Ze Xie	22,00	—
(Shi) Chang Pu	23,06	—
Zhi Ke	23,20	—
Mu Dan Pi	25,01	—
Yuan Zhi	25,26	—
Shan Yu Rou	25,30	—
Dang Gui Wei	25,62	—
Xiang Fu	27,04	—
Zi Hua Di Ding	27,59	—
San Leng	27,65	—
Dang Gui	28,34	—
Gou Qi Zi	28,43	—
Bai Zhu	28,46	—
Bai Shao Yao	29,20	—
Chuan Xiong	29,33	—
Huang Qin	30,66	—
Niu Bang Zi	30,75	—
Jiao Gu Lan	30,81	—
Wu Wei Zi	31,10	—
Di Gu Pi	31,64	—
Hong Jing Tian	32,07	—
Huang Bai	32,79	—
Chuang Mu Xiang	34,18	—
Jin Yin Hua	34,30	—
Hong Hua	34,47	—
Wu Yao	34,65	—
Jie Geng	35,02	—
Gui Zhi	35,06	—
Chen Pi	35,69	—
Huang Qi	36,21	—
Yin Yang Huo	36,28	—
Hou Po	36,56	—
Ma Huang	36,66	—
Sang Zhi	37,24	—
Shan Yao	37,33	—
Gua Lou	37,39	—
(Huai) Niu Xi	37,76	—
Yu Zhu	37,82	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yi Mu Cao	37,94	—
Cang Zhu	37,97	—
Zhi Mu	38,98	—
He Huan Pi	39,69	—
Zhe Bei Mu	40,69	—
Yan Hu Suo	40,73	—
Ye Jiao Teng	40,91	—
Qing Pi	40,95	—
Fu Zi	41,43	—
San Qi	41,48	—
Tai Zi Shen	41,96	—
Mang Xiao	43,60	—
Pu Gong Ying	43,89	—
Gou Teng	43,97	—
Fang Ji	43,97	—
Dan Shen	43,98	—
She Gan	44,03	—
Chai Hu	44,30	—
Cang Er Zi	44,57	—
Huang Lian	45,28	—
Mu Gua	45,59	—
Bai Mao Gen	45,64	—
Tao Ren	45,96	—
Dang Shen	46,34	—
Pi Pa Ye	47,41	—
Ku Shen	47,77	—
Wei Ling Xian	49,08	—
Qiang Huo	50,07	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62533	62533	0,00	20,16
62534	62534	0,00	18,89
62342	62342	0,00	19,50
62341	62341	0,00	20,13

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Gan Jiang
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60077-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Gan Jiang	1	0	4

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Gan Jiang* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 39 821 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.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Gan Jiang	G252H1145821	62325†	20
PhytoComm	Gan Jiang	G252H1145821	62326†	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Gan Jiang	G252H1145221	1
Phytocomm	Gan Jiang	g252h01145221	1
Phytocomm	Gan Jiang	G252H1145421	1
Phytocomm	Gan Jiang	G252H1145521	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 *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	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	2	1	3	847

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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,4186 % (> 98,8309 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Gan Jiang* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gua Lou	11,46	—
Sang Zhi	11,72	—
Gui Zhi	12,82	—
Cang Er Zi	13,26	—
Huo Ma Ren	14,56	—
Sha Shen (Bei)	15,32	—
Tian Hua Fen	16,08	—
Di Gu Pi	16,58	—
Zi Su Zi	16,81	—
Chai Hu	16,87	—
Sheng Jiang	17,16	—
Xiang Fu	17,27	—
Gou Qi Zi	17,67	—
Yan Hu Suo	18,27	—
(Shi) Chang Pu	19,05	—
Zhi Mu	19,16	—
Dang Shen	19,59	—
Ji Li	19,61	—
Chuan Lian Zi	19,84	—
Jie Geng	20,25	—
She Gan	20,71	—
Niu Bang Zi	20,87	—
(Huai) Niu Xi	21,33	—
San Qi	21,35	—
Dang Gui Wei	21,54	—
Ba Ji Tian	21,57	—
Qing Pi	21,60	—
Jiang Huang	21,83	—
Yi Mu Cao	22,03	—
Zi Wan	22,35	—
Long Dan (Cao)	22,52	—
Xie Bai	23,48	—
Dang Gui	23,98	—
Cang Zhu	24,18	—
E Zhu	24,55	—
Hou Po	24,61	—
Lian Qiao	24,84	—
Lu Gen	25,47	—
Du Huo	25,64	—
Mang Xiao	25,86	—
Lai Fu Zi	26,59	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fang Feng	27,01	—
(Bai) Dou Kou	27,34	—
Shan Yao	27,40	—
Chuan Xiong	27,43	—
Sha Ren	28,55	—
Ku Shen	29,10	—
Mu Gua	29,51	—
Bai Mao Gen	29,63	—
Chen Pi	30,47	—
Huang Qi	30,85	—
Wu Yao	32,65	—
Bai He	34,03	—
Bai Zhu	35,19	—
Mu Dan Pi	35,31	—
San Leng	35,39	—
Xian He Cao	35,51	—
Mai Ya	36,39	—
Hong Jing Tian	36,57	—
Bai Bian Dou	37,36	—
Qin Jiao	38,35	—
Mai Men Dong	38,70	—
Tu Fu Ling	39,12	—
Huang Lian	39,69	—
Yuan Zhi	39,81	—
Bai Shao Yao	40,08	—
Ze Xie	40,44	—
Fu Zi	40,45	—
Wei Ling Xian	40,48	—
Yu Jin	40,80	—
Pu Gong Ying	41,17	—
He Huan Pi	41,54	—
Qiang Huo	42,13	—
Dong Gua Zi	42,55	—
Zhi Zi	43,37	—
Wu Wei Zi	43,69	—
Ban Xia (Jiang)	44,14	—
Wang Bu Liu Xing	44,60	—
Zhi Ke	44,88	—
Da Zao	44,96	—
Nü Zhen Zi	45,13	—
Fu Ling	45,27	—
Mo Yao	45,78	—
Jin Yin Hua	45,88	—
Zhu Ling	45,92	—
Sang Ji Sheng	46,00	—
Ban Zhi Lian	46,10	—
Huang Bo	46,31	—
Fang Ji	46,31	—
Lian Zi	46,50	—
Xin Yi	46,57	—
Gou Teng	48,10	—
Chi Shao (Yao)	48,16	—
Ju Hua	48,51	—
Ren Dong Teng	49,63	—
Sang Bai Pi	50,19	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Gan Jiang* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt,

so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	11,46
62326	62326	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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ge Gen
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60050-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Ge Gen	2	0	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ge Gen* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 39 821 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.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 13 087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Ge Gen	G206H1301221	2
Phytocomm	Ge Gen	G206H1301422	2
PhytoComm	Ge Gen	G206H1301323	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 *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	25 641
Typ B	0	80	0	13 087
Typ C	0	0	5	848

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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9422 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8240 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ge Gen* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sang Ji Sheng	22,94	—
Zhi Shi	25,34	—
Hong Jing Tian	34,88	—
Dan Shen	36,07	—
Sang Bai Pi	39,23	—
Jing Jie	39,60	—
Gu Sui Bu	40,29	—
Xu Duan	40,41	—
Dan Zhu Ye	42,36	—
He Shou Wu	42,51	—
Hou Po	43,19	—
Huang Lian	43,92	—
Gou Teng	44,01	—
Xian He Cao	44,06	—
Yin Yang Huo	44,57	—
Pu Gong Ying	45,30	—
Qiang Huo	46,34	—
Hua Shi	49,29	—
He Huan Pi	50,04	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
61950	61950	0,00	24,62
62490	62490	0,00	25,34
62489	62489	0,00	24,63
61949	61949	0,00	22,94

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Gou Qi Zi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60094-2020-03-11
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 *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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Gou Qi Zi	2	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Gou Qi Zi* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Gou Qi Zi	G150HS171SK1	62615	40	beim Lieferant
PhytoComm	Gou Qi Zi	G150HS171SK1	62616	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gou Qi Zi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Gou Qi Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Gou Qi Zi	G150H0913821	62349 [†]	20
PhytoComm	Gou Qi Zi	G150H0913821	62350 [†]	20
PhytoComm	Gou Qi Zi	G150HS171SK1	62615 [†]	20
PhytoComm	Gou Qi Zi	G150HS171SK1	62616 [†]	20

- 13 087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Gou Qi Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Gou Qi Zi	g150h0913221	1
Phytocomm	Gou Qi Zi	G150H0913422	4
PhytoComm	Gou Qi Zi	G150H0913221	1

- 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 *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	160	0	25 641
Typ B	0	79	1	13 087
Typ C	8	3	3	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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9422 %)	98,7500 % (> 95,0000 %)
Typ C	98,7508 % (> 98,1626 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Gou Qi Zi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dang Gui Wei	8,49	—
She Gan	9,26	—
Chen Pi	9,66	—
Chai Hu	9,70	—
Du Huo	9,94	—
Yu Zhu	10,45	—
Bai Mao Gen	11,31	—
Hong Jing Tian	12,96	—
Long Yan Rou	13,19	—
Chuan Xiong	13,47	—
Zi Wan	13,56	—
Gua Lou	13,74	—
Zhi Mu	14,07	—
Cang Zhu	14,14	—
Dang Gui	14,91	—
Zhi Ke	16,33	—
Shan Yu Rou	16,41	—
Gui Zhi	16,50	—
(Huai) Niu Xi	16,63	—
Ma Huang	16,70	—
Huang Qi	16,77	—
Chuang Mu Xiang	16,81	—
Mu Dan Pi	17,58	—
San Qi	17,59	—
Lu Gen	18,03	—
Jin Yin Hua	18,08	—
Sang Zhi	18,33	—
(Shi) Chang Pu	18,61	—
San Leng	19,03	—
Di Gu Pi	19,13	—
Yuan Zhi	19,14	—
Lian Qiao	19,19	—
Jie Geng	19,20	—
Fang Feng	19,55	—
Gan Cao	19,70	—
Qing Pi	19,78	—
Hou Po	20,19	—
Tai Zi Shen	20,23	—
Pi Pa Ye	20,53	—
Jiao Gu Lan	20,72	—
Dang Shen	20,99	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ye Jiao Teng	21,54	—
Ren Dong Teng	21,59	—
Tao Ren	21,97	—
He Huan Pi	22,21	—
Zhe Bei Mu	22,71	—
Da Zao	22,79	—
Yin Yang Huo	22,86	—
Huang Qin	22,93	—
Dan Shen	23,01	—
Bai Shao Yao	23,45	—
Zi Hua Di Ding	23,67	—
Ju Hua	23,74	—
Long Dan (Cao)	23,90	—
Gan Jiang	24,22	—
Shan Yao	24,32	—
Fu Zi	24,58	—
Wu Wei Zi	24,73	—
Mu Gua	24,85	—
Yan Hu Suo	25,37	—
Bai Zhu	25,41	—
Ji Xue Teng	26,60	—
Ba Ji Tian	26,77	—
Xiang Fu	26,80	—
Ci Wu Jia	26,82	—
Lian Zi	27,76	—
Bai Bian Dou	27,79	—
Gou Teng	27,83	—
Ji Li	28,29	—
Qin Jiao	28,88	—
Wu Yao	29,27	—
Shen Qu	29,27	—
Xie Bai	29,74	—
Bai Xian Pi	29,88	—
Yi Mu Cao	29,99	—
Bai Zi Ren	29,99	—
Mang Xiao	30,03	—
Tian Hua Fen	30,57	—
Ze Xie	30,62	—
Tu Fu Ling	30,66	—
Fang Ji	31,22	—
Fo Shou	31,43	—
Chi Shao (Yao)	31,75	—
Ban Xia (Jiang)	32,12	—
Rou Gui	32,53	—
Huo Ma Ren	32,69	—
Xian He Cao	32,75	—
Sheng Jiang	33,84	—
Lai Fu Zi	34,69	—
Mao Dong Qing	34,78	—
E Zhu	34,84	—
Dan Dou Chi	35,42	—
Che Qian Zi	35,64	—
Jiang Huang	35,74	—
Ku Shen	35,82	—
Suan Zao Ren	35,83	—
Wei Ling Xian	37,22	—
Tian Men Dong	37,28	—
Fu Ling	37,61	—
Sha Shen (Bei)	37,64	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Qiang Huo	38,38	—
Niu Bang Zi	38,79	—
Huang Lian	38,97	—
Ling Zhi	39,04	—
Hong Hua	39,77	—
Chuan Lian Zi	40,15	—
Zi Su Zi	40,61	—
Sha Ren	40,71	—
Cang Er Zi	40,93	—
Fu Xiao Mai	41,45	—
Huang Bai	41,90	—
Zhu Ru	41,98	—
Mai Men Dong	41,98	—
Bai He	42,14	—
Fu Shen	43,62	—
Yu Jin	43,80	—
Yi Yi Ren	44,33	—
Gu Sui Bu	44,42	—
Zhi Zi	46,58	—
(Bai) Dou Kou	47,32	—
Huang Bo	47,66	—
Du Zhong	47,95	—
Ma Huang Gen	48,79	—
Huang Jing	48,98	—
Ma Bian Cao	49,11	—
Ge Gen	49,36	—
Sang Ye	49,46	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62616	62616	0,00	10,14
62349	62349	0,00	8,49
62615	62615	0,00	9,66
62350	62350	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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Gou Teng
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60097-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Gou Teng	2	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Gou Teng* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Gou Teng	G247HS288SG1	62629	40	beim Lieferant
PhytoComm	Gou Teng	G247HS288SG1	62630	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gou Teng*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Gou Teng*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Gou Teng	G247H1210822	62313 [†]	20
PhytoComm	Gou Teng	G247H1210822	62314 [†]	20
PhytoComm	Gou Teng	G247HS288SG1	62629 [†]	20
PhytoComm	Gou Teng	G247HS288SG1	62630 [†]	20

- 13 087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Gou Teng	g247h1210122	1
PhytoComm	Gou Teng	G247H1210422	2

- 850 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 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	159	1	25 641
Typ B	0	76	4	13 087
Typ C	2	0	3	848

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 % (> 99,9701 %)	99,3750 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9422 %)	95,0000 % (> 91,2500 %)
Typ C	99,5349 % (> 98,9477 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Gou Teng* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Rou Gui	3,01	—
Gui Zhi	5,68	—
Ma Huang Gen	6,54	—
Yi Yi Ren	6,63	—
Huo Ma Ren	8,00	—
Ji Xue Teng	8,00	—
Sheng Jiang	8,67	—
Lian Zi	8,78	—
Fu Ling	8,83	—
Ban Xia (Jiang)	9,82	—
He Huan Pi	9,96	—
Fu Shen	10,09	—
Zhu Ru	10,22	—
Ci Wu Jia	10,94	—
Tai Zi Shen	11,38	—
Tao Ren	12,25	—
Fu Xiao Mai	12,46	—
Bai Bian Dou	12,88	—
Bai Shao Yao	13,01	—
Ren Dong Teng	13,22	—
Bai Xian Pi	13,87	—
Ling Zhi	14,02	—
Di Gu Pi	15,49	—
Ji Li	16,32	—
Zhe Bei Mu	16,67	—
Fo Shou	17,37	—
Ye Jiao Teng	17,51	—
Shen Qu	18,08	—
Bai Zi Ren	18,75	—
Huang Bo	19,68	—
Tian Men Dong	20,50	—
Tian Hua Fen	20,68	—
Dan Dou Chi	20,79	—
Chen Pi	21,86	—
Yu Jin	22,08	—
Yan Hu Suo	22,11	—
Wang Bu Liu Xing	22,41	—
Nü Zhen Zi	22,44	—
Dan Shen	23,22	—
Da Zao	23,44	—
Dan Zhu Ye	23,63	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chuan Xiong	23,65	—
Yi Mu Cao	23,69	—
Tu Fu Ling	24,27	—
Lian Qiao	25,06	—
Jing Jie	25,23	—
Long Yan Rou	25,44	—
Yin Chen Hao	25,71	—
Gua Lou	26,11	—
Mao Dong Qing	26,52	—
Qing Hao	26,95	—
Qiang Huo	27,17	—
Yin Yang Huo	27,53	—
Huang Lian	27,66	—
Pi Pa Ye	27,79	—
Xu Duan	28,04	—
Pu Gong Ying	28,65	—
Shan Yao	28,73	—
Yuan Zhi	29,56	—
Ma Huang	29,62	—
Hong Jing Tian	30,56	—
Chai Hu	30,93	—
San Qi	31,00	—
Jiao Gu Lan	31,35	—
Fu Zi	32,56	—
Fang Ji	33,24	—
Wu Zhu Yu	33,33	—
Yu Zhu	34,80	—
Zhi Mu	34,84	—
Mang Xiao	35,54	—
Zhi Ke	35,68	—
Jin Yin Hua	36,66	—
Dang Shen	37,38	—
Wu Wei Zi	37,52	—
Dang Gui Wei	38,41	—
Cang Zhu	38,50	—
Che Qian Zi	38,67	—
Xian He Cao	38,81	—
Shan Yu Rou	39,27	—
Hou Po	39,27	—
Sang Ji Sheng	40,60	—
Bu Gu Zhi	40,66	—
Huang Qin	41,37	—
Ma Bian Cao	41,41	—
Sha Ren	41,88	—
Zhi Shi	42,02	—
Xin Yi	42,86	—
Hu Zhang	43,11	—
Sang Zhi	43,92	—
Wei Ling Xian	44,24	—
Jie Geng	44,94	—
Xuan Shen	45,89	—
Rou Cong Rong	46,34	—
Dang Gui	46,36	—
Bai Zhu	46,63	—
Xia Ku Cao	47,14	—
Wu Jia Pi	47,27	—
Jin Qian Cao	47,58	—
Du Zhong	47,59	—
Han Lian Cao	47,85	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai He	48,35	—
Qing Pi	49,84	—
(Sheng) Di Huang	50,81	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62314	62314	0,00	20,75
62630	62630	0,00	3,01
62629	62629	0,00	5,68
62313	62313	0,00	19,68

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Gu Sui Bu
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	10002263-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Gu Sui Bu	1	0	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Gu Sui Bu* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	G094H1011921	62779	40	beim Lieferant
PhytoComm	Gu Sui Bu	G094H1011921	62780	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gu Sui Bu*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Gu Sui Bu*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Gu Sui Bu	G094H1011921	62779 [†]	20
PhytoComm	Gu Sui Bu	G094H1011921	62780 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Gu Sui Bu*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

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

- 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 *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	80	0	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	3	0	6	844

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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,4574 % (> 98,8691 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Gu Sui Bu* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ma Bian Cao	8,76	—
He Huan Pi	14,46	—
Xian He Cao	16,39	—
Bu Gu Zhi	17,37	—
He Shou Wu	17,43	—
Yu Jin	18,16	—
Gui Zhi	18,58	—
Sang Bai Pi	18,60	—
Fu Zi	19,64	—
Yin Yang Huo	19,67	—
Xu Duan	21,30	—
Chen Pi	22,26	—
Yi Mu Cao	22,43	—
Dan Zhu Ye	22,48	—
Wu Yao	22,75	—
Jiang Huang	23,74	—
Sang Ji Sheng	24,74	—
Ji Li	25,92	—
Huang Bo	29,31	—
Nü Zhen Zi	29,88	—
Fang Feng	29,93	—
Sha Ren	29,94	—
Dan Shen	30,16	—
Yin Chen Hao	30,37	—
Mang Xiao	30,53	—
Wu Zhu Yu	30,69	—
(Bai) Dou Kou	30,82	—
Lu Gen	31,21	—
Hu Zhang	31,95	—
Huang Jing	33,41	—
Qiang Huo	34,35	—
E Zhu	36,31	—
Xia Ku Cao	37,70	—
Hong Jing Tian	37,81	—
Shan Yao	38,56	—
Jing Jie	38,63	—
Ge Gen	39,21	—
Cang Er Zi	40,39	—
Hou Po	41,94	—
Huang Lian	42,27	—
Ju Hua	42,43	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gou Qi Zi	42,71	—
Xiang Fu	42,89	—
Xi Xian Cao	42,93	—
Chuan Xiong	43,59	—
Lian Qiao	44,90	—
Qing Pi	45,06	—
Zi Su Zi	45,07	—
(Sheng) Di Huang	45,58	—
Gan Jiang	45,99	—
Mu Dan Pi	46,28	—
Gua Lou	47,25	—
Xin Yi	47,72	—
Sang Zhi	47,90	—
She Gan	48,16	—
(Shi) Chang Pu	48,78	—
Gou Teng	49,06	—
Bai Hua She She Cao	49,23	—
Tu Fu Ling	49,74	—
Chai Hu	49,83	—
Hua Shi	50,30	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62779	62779	0,00	9,10
62780	62780	0,00	8,76

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Gua Lou
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60128-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Gua Lou	3	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Gua Lou* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	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
PhytoComm	Gua Lou	G241HS202SK1	62547	40	beim Lieferant
PhytoComm	Gua Lou	G241HS202SK1	62548	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gua Lou*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 561 Spektren aus insgesamt 316 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Gua Lou*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Gua Lou	G241H1096621	61913 [†]	20
PhytoComm	Gua Lou	G241H1096621	61914 [†]	20
PhytoComm	Gua Lou	G241H1096821	62317 [†]	20
PhytoComm	Gua Lou	G241H1096821	62318 [†]	20
PhytoComm	Gua Lou	G241HS202SK1	62547 [†]	20
PhytoComm	Gua Lou	G241HS202SK1	62548 [†]	20

- 13 047 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Gua Lou	G241H1096321	1
Phytocomm	Gua Lou	g241h1096321	1
Phytocomm	Gua Lou	G241H1096521	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 *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	239	1	25 560
Typ B	1	120	0	13 046
Typ C	1	3	0	849

[†]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 *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	99,9927 % (> 99,9778 %)	99,5833 % (> 98,3333 %)
Typ B	99,9855 % (> 99,9565 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	99,8450 % (> 99,2578 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Gua Lou* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fo Shou	4,53	—
Chen Pi	7,40	—
Bai Shao Yao	7,90	—
Ye Jiao Teng	8,63	—
Dang Gui Wei	9,55	—
Tian Men Dong	10,17	—
Tai Zi Shen	10,20	—
Tao Ren	10,52	—
Shen Qu	10,59	—
Gan Jiang	10,75	—
Yuan Zhi	10,98	—
Zhe Bei Mu	11,14	—
Dang Shen	11,27	—
Di Gu Pi	11,30	—
He Huan Pi	11,31	—
Pi Pa Ye	12,06	—
Gou Qi Zi	12,53	—
Rou Gui	12,75	—
Yu Zhu	12,93	—
Ci Wu Jia	12,99	—
(Huai) Niu Xi	13,02	—
Sang Zhi	13,28	—
Da Zao	13,90	—
Zhi Mu	14,06	—
Huo Ma Ren	14,31	—
Cang Zhu	14,51	—
Ban Xia (Jiang)	14,51	—
Lian Zi	14,57	—
She Gan	14,71	—
Xie Bai	14,79	—
Chai Hu	15,02	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
(Shi) Chang Pu	15,08	—
Ji Li	15,19	—
Chuan Xiong	15,21	—
Bai Zi Ren	15,49	—
Bai Bian Dou	16,07	—
Gui Zhi	16,21	—
Ku Shen	16,52	—
Qing Pi	16,55	—
Tu Fu Ling	16,88	—
San Qi	16,95	—
Gou Teng	17,71	—
Ren Dong Teng	17,99	—
Shan Yao	17,99	—
Sheng Jiang	18,18	—
Niu Bang Zi	18,27	—
Zi Wan	18,41	—
Lian Qiao	18,52	—
Fu Ling	18,58	—
Jie Geng	19,17	—
Wei Ling Xian	19,38	—
Xiang Fu	19,38	—
Ji Xue Teng	20,26	—
Tian Hua Fen	20,29	—
Dang Gui	20,48	—
Bai Xian Pi	20,75	—
Zi Su Zi	21,03	—
Zhu Ru	21,10	—
Ma Huang	21,11	—
Fang Feng	21,26	—
Fu Xiao Mai	21,32	—
Long Yan Rou	21,87	—
Yi Mu Cao	22,02	—
Shan Yu Rou	22,64	—
Yan Hu Suo	23,11	—
Ling Zhi	23,20	—
Hou Po	23,22	—
Fu Zi	23,55	—
Dan Shen	23,66	—
Bai Mao Gen	23,99	—
Du Huo	24,38	—
Huang Qi	24,70	—
Yi Yi Ren	24,98	—
Jiao Gu Lan	25,15	—
Zhi Ke	25,51	—
Jiang Huang	26,07	—
Bai Zhu	26,42	—
Yin Yang Huo	26,56	—
Ba Ji Tian	26,92	—
Cang Er Zi	26,95	—
Ze Xie	27,19	—
Mu Gua	27,33	—
Huang Qin	27,34	—
Mang Xiao	27,68	—
Ma Huang Gen	27,73	—
Mao Dong Qing	27,86	—
Wu Yao	29,06	—
Jin Yin Hua	29,15	—
Zhi Zi	29,30	—
(Bai) Dou Kou	29,40	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
E Zhu	29,80	—
Lu Gen	29,91	—
Wu Wei Zi	29,98	—
Hong Jing Tian	30,01	—
Chuan Lian Zi	30,57	—
Fu Shen	30,97	—
San Leng	31,16	—
Huang Bo	31,82	—
Lai Fu Zi	32,05	—
Xu Duan	32,12	—
Sha Shen (Bei)	32,60	—
Sha Ren	32,70	—
Dan Dou Chi	32,73	—
Nü Zhen Zi	32,99	—
Fang Ji	33,43	—
Yu Jin	33,62	—
Gan Cao	33,66	—
Chuang Mu Xiang	33,73	—
Long Dan (Cao)	33,99	—
Qiang Huo	34,61	—
Mu Dan Pi	34,66	—
Xian He Cao	34,72	—
Che Qian Zi	34,80	—
Ju Hua	36,42	—
Dong Gua Zi	37,18	—
Wang Bu Liu Xing	37,61	—
Ma Bian Cao	37,80	—
Suan Zao Ren	38,00	—
Bai He	39,03	—
Pu Gong Ying	39,09	—
Qin Jiao	39,46	—
Chi Shao (Yao)	39,50	—
Xin Yi	41,28	—
Huang Lian	41,89	—
Wu Zhu Yu	42,23	—
Mai Men Dong	42,29	—
Bu Gu Zhi	46,83	—
Gu Sui Bu	48,13	—
Sang Ji Sheng	49,09	—
Sang Bai Pi	49,35	—
Xi Xian Cao	49,77	—
Mai Ya	49,82	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62548	62548	0,00	4,53
62317	62317	0,00	14,97
62547	62547	0,00	5,42
62318	62318	0,00	14,31
61914	61914	0,00	10,75
61913	61913	0,00	11,41

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Guang Huo Xiang**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 61079-2020-03-11
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 *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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Guang Huo Xiang	1	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Guang Huo Xiang* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	G007H2005822	62589	40	beim Lieferant
PhytoComm	Guang Huo Xiang	G007H2005822	62590	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 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.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Guang Huo Xiang	G007H2005822	62589 [†]	20
PhytoComm	Guang Huo Xiang	G007H2005822	62590 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Guang Huo Xiang*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Guang Huo Xiang	G007H2005521	2

- 851 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 515 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	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	0	0	2	851

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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8279 %)	k.A. (k.A.)

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

[†]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.

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Guang Huo Xiang* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ai Ye	22,05	—
Xuan Shen	38,86	—
Jue Ming Zi	39,90	—
Ye Jiao Teng	39,96	—
Pu Gong Ying	42,57	—
Hua Shi	44,46	—
Shu Di (Huang)	47,43	—
Wu Mei	48,37	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62590	62590	0,00	22,05
62589	62589	0,00	23,35

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Gui Zhi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60189-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Gui Zhi	5	0	4

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Gui Zhi* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	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
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
PhytoComm	Gui Zhi	G070HS205SH1	62563	40	beim Lieferant
PhytoComm	Gui Zhi	G070HS205SH1	62564	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 560 Spektren von 14 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gui Zhi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 5 verschiedenen Chargen.
- 25 241 Spektren aus insgesamt 314 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 280 Spektren von 14 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
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
PhytoComm	Gui Zhi	G070H1001821	62289 [†]	20
PhytoComm	Gui Zhi	G070H1001821	62290 [†]	20
PhytoComm	Gui Zhi	G070H1001822	62415 [†]	20
PhytoComm	Gui Zhi	G070H1001822	62416 [†]	20
PhytoComm	Gui Zhi	G070HS205SH1	62563 [†]	20
PhytoComm	Gui Zhi	G070HS205SH1	62564 [†]	20

- 12887 Spektren aus insgesamt 315 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Gui Zhi	G070H1001221	2
Phytocomm	Gui Zhi	g070h1001422	1
Phytocomm	Gui Zhi	G070H100422	1
Phytocomm	Gui Zhi	G070H1001523	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.

[†]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.

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.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	560	0	25 241
Typ B	9	278	2	12 878
Typ C	6	1	5	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 % (> 99,9700 %)	100,0000 % (> 98,9286 %)
Typ B	99,9564 % (> 99,9274 %)	99,2857 % (> 98,2143 %)
Typ C	99,0698 % (> 98,4815 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Gui Zhi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sheng Jiang	4,95	—
Ban Xia (Jiang)	6,58	—
Rou Gui	6,66	—
Gou Teng	6,78	—
Yi Yi Ren	7,47	—
Fu Zi	7,68	—
Lian Zi	8,16	—
Tao Ren	8,30	—
Fu Ling	8,36	—
Zhu Ru	8,55	—
He Huan Pi	8,60	—
Di Gu Pi	8,61	—
Ci Wu Jia	8,99	—
Sang Zhi	9,58	—
Jiang Huang	9,62	—
Fu Xiao Mai	10,94	—
Yi Mu Cao	11,16	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tai Zi Shen	11,17	—
Ma Huang Gen	12,02	—
Xiang Fu	12,33	—
Tian Hua Fen	12,50	—
San Leng	12,51	—
Lu Gen	12,71	—
Sha Ren	12,88	—
Bai Bian Dou	12,88	—
Ji Li	13,46	—
Ji Xue Teng	13,76	—
Bai Zi Ren	13,78	—
Huo Ma Ren	13,78	—
(Shi) Chang Pu	13,88	—
Bai Xian Pi	14,65	—
Yin Yang Huo	14,74	—
Gan Jiang	14,98	—
Hou Po	15,31	—
Ling Zhi	15,41	—
Bai Shao Yao	15,44	—
She Gan	15,50	—
Du Huo	15,70	—
Shen Qu	15,74	—
Chuan Xiong	15,77	—
Bu Gu Zhi	15,94	—
Dang Gui	15,98	—
Zhe Bei Mu	16,14	—
Gua Lou	16,18	—
Sha Shen (Bei)	16,56	—
Jie Geng	16,66	—
Dang Gui Wei	16,66	—
Fu Shen	16,74	—
Wu Yao	16,99	—
Fang Feng	17,02	—
Tian Men Dong	17,34	—
Chai Hu	17,51	—
Long Dan (Cao)	18,20	—
Ye Jiao Teng	18,43	—
Qing Pi	18,43	—
Long Yan Rou	18,73	—
Chen Pi	18,82	—
Fo Shou	18,86	—
Xian He Cao	19,34	—
Dan Shen	19,48	—
(Huai) Niu Xi	19,52	—
Gou Qi Zi	19,99	—
Chuan Lian Zi	20,20	—
Mu Dan Pi	20,64	—
Ba Ji Tian	20,68	—
Da Zao	20,69	—
Cang Zhu	20,74	—
Bai Mao Gen	20,96	—
Ma Bian Cao	21,30	—
Ren Dong Teng	21,52	—
Tu Fu Ling	21,71	—
Yu Jin	21,75	—
E Zhu	22,21	—
Wang Bu Liu Xing	22,28	—
Huang Qi	23,13	—
Dang Shen	23,44	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Lian Qiao	23,47	—
Zhi Ke	23,61	—
Zi Wan	23,65	—
Gu Sui Bu	23,89	—
Hu Zhang	23,94	—
Qiang Huo	24,16	—
Yuan Zhi	24,35	—
Dan Zhu Ye	24,45	—
Bai Zhu	24,49	—
Shan Yao	24,85	—
Xin Yi	25,04	—
Yan Hu Suo	25,24	—
(Bai) Dou Kou	25,36	—
Mang Xiao	25,36	—
Hong Jing Tian	25,57	—
Xia Ku Cao	26,03	—
Pi Pa Ye	26,14	—
Huang Lian	26,16	—
Cang Er Zi	26,27	—
Yin Chen Hao	26,37	—
Huang Bo	26,54	—
Wu Zhu Yu	27,60	—
Dan Dou Chi	27,69	—
Zhi Mu	28,03	—
Sang Ye	28,03	—
Lai Fu Zi	28,45	—
Ban Zhi Lian	28,49	—
Ze Xie	28,72	—
Bai He	28,82	—
Qin Jiao	29,09	—
Zi Su Zi	29,43	—
Bai Hua She She Cao	29,94	—
Mao Dong Qing	30,41	—
Pu Gong Ying	30,43	—
Xie Bai	30,99	—
Han Lian Cao	31,32	—
Ma Huang	31,35	—
Ju Hua	31,38	—
Sang Bai Pi	31,54	—
San Qi	31,76	—
Wei Ling Xian	31,79	—
Yu Zhu	31,84	—
Chi Shao (Yao)	31,92	—
Xu Duan	32,09	—
Du Zhong	32,44	—
Nü Zhen Zi	32,63	—
Niu Bang Zi	32,78	—
Xi Xian Cao	33,12	—
He Shou Wu	33,31	—
Jiao Gu Lan	33,37	—
Sang Ji Sheng	34,24	—
Shan Yu Rou	34,47	—
Mu Gua	34,77	—
Wu Wei Zi	35,77	—
Mai Ya	36,03	—
Huang Jing	36,06	—
Fang Ji	36,14	—
Ku Shen	36,69	—
Zhu Ling	37,69	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Huang Qin	37,76	—
Jin Yin Hua	38,30	—
Mai Men Dong	39,11	—
Jing Jie	42,35	—
Ge Gen	44,76	—
Zhi Shi	45,04	—
Che Qian Zi	46,36	—
Gan Cao	48,59	—
Dong Gua Zi	48,73	—
Wu Mei	49,14	—
Zhi Zi	49,51	—
Zi Hua Di Ding	49,85	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
61874	61874	0,00	7,68
62415	62415	0,00	13,08
61815	61815	0,00	9,17
62066	62066	0,00	19,22
62563	62563	0,00	5,61
62290	62290	0,00	9,22
62065	62065	0,00	19,20
62103	62103	0,00	9,79
62416	62416	0,00	12,71
62289	62289	0,00	8,61
61873	61873	0,00	9,11
62104	62104	0,00	9,62
62564	62564	0,00	4,95
61777	61777	0,00	9,77

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Han Lian Cao
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60540-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Han Lian Cao; Ecliptae prostratae herba

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Han Lian 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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Han Lian Cao	1	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Han Lian Cao* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Han Lian Cao	G095HS141RW1	62679	40	beim Lieferant
PhytoComm	Han Lian Cao	G095HS141RW1	62680	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Han Lian Cao*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Han Lian Cao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Han Lian Cao	G095HS141RW1	62679 [†]	20
PhytoComm	Han Lian Cao	G095HS141RW1	62680 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Han Lian Cao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Han Lian Cao	G095H0770321	1
Phytocomm	Han Lian Cao	G095H0770321	1
Phytocomm	Han Lian Cao	G095H0770521	4
PhytoComm	Han Lian Cao	G095H0770321	2

- 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 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 *Han Lian Cao* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Han Lian 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	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	0	0	8	845

Die Substanz/Substanzgruppe *Han Lian 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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8230 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Han Lian Cao* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Hua She She Cao	6,37	—
Xia Ku Cao	8,14	—
Xi Xian Cao	12,90	—
Pu Gong Ying	14,64	—
Tu Fu Ling	15,99	—
Xin Yi	17,07	—
Jiang Huang	18,08	—
Hu Zhang	20,07	—
Sang Ye	20,16	—
Huang Lian	20,27	—
Shan Yao	21,71	—
Gui Zhi	22,17	—
Nü Zhen Zi	23,70	—
Zhi Shi	24,25	—
Yin Yang Huo	27,05	—
He Huan Pi	27,44	—
Cang Er Zi	28,80	—
Sha Ren	30,21	—
Fu Zi	30,54	—
Rou Cong Rong	31,39	—
Yi Mu Cao	34,19	—
Gu Sui Bu	36,00	—
Shen Qu	36,09	—
Du Zhong	36,88	—
Yin Chen Hao	37,77	—
Yan Hu Suo	39,01	—
Bu Gu Zhi	39,02	—
Qiang Huo	39,44	—
Yu Jin	39,80	—
Xuan Shen	40,31	—
Huang Bo	40,55	—
Mang Xiao	41,54	—
Wei Ling Xian	42,82	—
Dan Zhu Ye	43,35	—
Gou Teng	43,36	—
Qing Pi	43,36	—
Ji Li	44,06	—
E Zhu	44,11	—
Dan Shen	44,19	—
Wu Yao	45,58	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fang Ji	46,59	—
Chen Pi	46,82	—
Hou Po	47,22	—
Xiang Fu	47,31	—
Wu Wei Zi	48,44	—
(Bai) Dou Kou	48,64	—
Bai Xian Pi	48,69	—
Zhi Ke	49,00	—
Sang Ji Sheng	49,55	—
Sang Bai Pi	50,03	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62679	62679	0,00	6,37
62680	62680	0,00	9,62

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	He Huan Pi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60175-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
He Huan Pi	2	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *He Huan Pi* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
PhytoComm	He Huan Pi	G010HS114SK1	62645	40	beim Lieferant
PhytoComm	He Huan Pi	G010HS114SK1	62646	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *He Huan Pi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *He Huan Pi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	He Huan Pi	G010H0635822	62402 [†]	20
PhytoComm	He Huan Pi	G010H0635822	62403 [†]	20
PhytoComm	He Huan Pi	G010HS114SK1	62645 [†]	20
PhytoComm	He Huan Pi	G010HS114SK1	62646 [†]	20

- 13 087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *He Huan Pi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	He Huan Pi	g010h0635221	1
Phytocomm	He Huan Pi	G010H0635423	1

- 851 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 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 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	8	159	1	25 633
Typ B	6	77	3	13 081
Typ C	0	1	1	851

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	99,9516 % (> 99,9366 %)	99,3750 % (> 97,5000 %)
Typ B	99,9201 % (> 99,8911 %)	96,2500 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8279 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *He Huan Pi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ban Xia (Jiang)	3,40	—
Tao Ren	4,05	—
Ci Wu Jia	4,88	—
Sheng Jiang	5,39	—
Gui Zhi	6,09	—
Di Gu Pi	7,32	—
Lian Zi	7,43	—
Rou Gui	7,62	—
Bai Zi Ren	7,80	—
Bai Bian Dou	8,50	—
Huo Ma Ren	8,94	—
Bai Shao Yao	9,02	—
Ji Li	10,30	—
Tai Zi Shen	10,69	—
Gou Teng	11,11	—
Shen Qu	11,39	—
Zhe Bei Mu	11,46	—
Yi Yi Ren	11,74	—
Fu Xiao Mai	11,94	—
Ling Zhi	12,26	—
Zhu Ru	12,41	—
Tian Hua Fen	12,69	—
Bai Xian Pi	12,86	—
Fu Ling	14,37	—
Ye Jiao Teng	15,48	—
Jiang Huang	15,70	—
Yin Yang Huo	16,12	—
Fo Shou	16,30	—
Ji Xue Teng	16,51	—
Gua Lou	16,97	—
Ma Huang Gen	17,48	—
Yu Jin	17,81	—
Ren Dong Teng	18,83	—
Chen Pi	18,93	—
Chuan Xiong	19,82	—
Tian Men Dong	19,85	—
Tu Fu Ling	19,94	—
Pi Pa Ye	20,31	—
Yuan Zhi	20,56	—
Shan Yao	20,82	—
Ma Bian Cao	21,19	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Lian Qiao	21,26	—
Yi Mu Cao	21,33	—
Wu Yao	22,23	—
Wang Bu Liu Xing	22,30	—
Xian He Cao	22,36	—
(Bai) Dou Kou	22,56	—
Gu Sui Bu	22,85	—
Sha Ren	23,10	—
Long Yan Rou	23,42	—
Dan Shen	24,41	—
Da Zao	24,68	—
Yan Hu Suo	24,78	—
Fu Shen	24,93	—
Xu Duan	25,20	—
Dan Dou Chi	25,45	—
Fu Zi	25,66	—
Mao Dong Qing	25,79	—
Dang Shen	26,51	—
Sang Bai Pi	26,57	—
Nü Zhen Zi	28,46	—
Qiang Huo	29,01	—
Yin Chen Hao	29,03	—
Jiao Gu Lan	29,37	—
San Qi	29,50	—
Huang Bo	29,59	—
Yu Zhu	30,03	—
Dang Gui Wei	30,23	—
Ma Huang	30,33	—
Mang Xiao	30,38	—
Zhi Ke	30,99	—
Bu Gu Zhi	31,32	—
E Zhu	31,50	—
Zhi Mu	31,52	—
Shan Yu Rou	31,83	—
Chai Hu	31,91	—
Dang Gui	32,12	—
Hong Jing Tian	32,52	—
Fang Ji	32,74	—
Cang Zhu	33,51	—
Jin Yin Hua	33,54	—
Xiang Fu	33,59	—
Wu Wei Zi	34,16	—
Hou Po	34,24	—
Che Qian Zi	34,38	—
Sang Ji Sheng	34,64	—
He Shou Wu	34,73	—
Fang Feng	35,16	—
Huang Jing	35,93	—
Gou Qi Zi	36,46	—
Zi Su Zi	36,92	—
Lu Gen	37,73	—
Huang Qin	37,76	—
Wu Zhu Yu	38,25	—
Hu Zhang	38,37	—
Cang Er Zi	38,37	—
Huang Lian	39,26	—
She Gan	39,96	—
Suan Zao Ren	40,18	—
Niu Bang Zi	40,37	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Mu Dan Pi	40,86	—
Xia Ku Cao	40,96	—
Sang Zhi	41,28	—
Dan Zhu Ye	42,42	—
Gan Jiang	43,95	—
Ju Hua	44,07	—
Xin Yi	44,20	—
Qing Pi	44,22	—
Ge Gen	46,46	—
Ze Xie	46,66	—
(Shi) Chang Pu	47,64	—
Bai Zhu	47,68	—
Jie Geng	48,11	—
Du Zhong	48,48	—
Xi Xian Cao	49,66	—
Dong Gua Zi	50,43	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62645	62645	0,00	3,64
62402	62402	0,00	14,92
62646	62646	0,00	3,40
62403	62403	0,00	15,25

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	He Shou Wu
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60101-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
He Shou Wu	2	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *He Shou Wu* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
PhytoComm	He Shou Wu	G198H0718921	62745	40	beim Lieferant
PhytoComm	He Shou Wu	G198H0718921	62746	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *He Shou Wu*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *He Shou Wu*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	He Shou Wu	G198H0718821	62301 [†]	20
PhytoComm	He Shou Wu	G198H0718821	62302 [†]	20
PhytoComm	He Shou Wu	G198H0718921	62745 [†]	20
PhytoComm	He Shou Wu	G198H0718921	62746 [†]	20

- 13 087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *He Shou Wu*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	He Shou Wu	G198H0718222	1
Phytocomm	He Shou Wu	g198h0718222	1
Phytocomm	He Shou Wu	G198H0718421	3
PhytoComm	He Shou Wu	G198H0718222	1
PhytoComm	He Shou Wu	G198H0718421	1

- 846 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 *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	160	0	25 641
Typ B	0	80	0	13 087
Typ C	2	0	7	844

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:

[†]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.

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9422 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,7674 % (> 99,1791 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *He Shou Wu* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Xian He Cao	10,58	—
Gu Sui Bu	13,74	—
Dan Zhu Ye	13,88	—
Sang Ji Sheng	14,56	—
Xu Duan	14,59	—
Wu Yao	14,61	—
Yu Jin	15,62	—
He Huan Pi	15,99	—
Jing Jie	16,67	—
Sang Bai Pi	17,20	—
Ma Bian Cao	17,31	—
Hong Jing Tian	17,76	—
Lu Gen	18,89	—
Chen Pi	20,18	—
Nü Zhen Zi	21,79	—
Fang Feng	23,10	—
Hou Po	23,24	—
Yi Mu Cao	23,38	—
Bu Gu Zhi	23,58	—
Yin Chen Hao	23,94	—
Yin Yang Huo	23,95	—
Gui Zhi	24,69	—
Sha Ren	24,77	—
Ji Li	26,24	—
Dan Shen	26,30	—
Ge Gen	27,00	—
Huang Jing	28,50	—
Mu Dan Pi	29,15	—
Wu Zhu Yu	29,47	—
Lian Qiao	29,47	—
Jin Qian Cao	29,78	—
Fu Zi	29,87	—
Jiang Huang	29,91	—
Mang Xiao	29,92	—
Qiang Huo	30,19	—
Gou Teng	31,03	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Du Zhong	33,40	—
Chuan Xiong	33,88	—
Huang Bo	34,46	—
Gou Qi Zi	35,22	—
Zhi Shi	35,86	—
She Gan	36,45	—
Xiang Fu	37,39	—
E Zhu	38,07	—
(Shi) Chang Pu	38,14	—
Ju Hua	39,06	—
(Bai) Dou Kou	39,31	—
Gan Jiang	39,47	—
Bai Mao Gen	39,48	—
Chai Hu	40,37	—
Sang Zhi	40,43	—
Pu Gong Ying	41,07	—
Du Huo	41,07	—
(Sheng) Di Huang	41,20	—
San Leng	41,46	—
Zi Wan	41,54	—
Huang Lian	42,01	—
Hu Zhang	42,02	—
Ba Ji Tian	42,55	—
Tu Fu Ling	42,72	—
Dang Gui	43,09	—
Wu Jia Pi	44,18	—
Huang Qi	44,81	—
Shan Yao	44,87	—
Qing Pi	45,16	—
Gua Lou	46,09	—
Huo Ma Ren	46,42	—
Sang Ye	46,46	—
Zi Su Zi	48,40	—
Xia Ku Cao	48,77	—
Ku Shen	49,02	—
Hua Shi	49,59	—
Bai Hua She She Cao	49,73	—
Dang Gui Wei	49,97	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62302	62302	0,00	13,74
62745	62745	0,00	10,58

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62301	62301	0,00	13,88
62746	62746	0,00	10,84

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Hong Hua
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60206-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Hong Hua; Carthami flos

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hong 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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Hong Hua	1	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Hong Hua* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 Hua* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Hong Hua	G057HS173SG1	62663	40	beim Lieferant
PhytoComm	Hong Hua	G057HS173SG1	62664	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hong Hua*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Hong Hua*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Hong Hua	G057HS173SG1	62663†	20
PhytoComm	Hong Hua	G057HS173SG1	62664†	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hong Hua*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Hong Hua	G057H0901221	1
Phytocomm	Hong Hua	g057h0901121	1

- 851 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 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 Hua* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hong 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	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	0	0	2	851

Die Substanz/Substanzgruppe *Hong 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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8279 %)	k.A. (k.A.)

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

[†]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.

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Hong Hua* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Shan Yao	10,54	—
Shan Yu Rou	12,45	—
Wu Wei Zi	13,54	—
Bai Zhu	15,79	—
Jiao Gu Lan	15,83	—
Zi Hua Di Ding	16,73	—
Jin Yin Hua	17,57	—
Fang Ji	17,65	—
Qing Pi	17,82	—
Zhi Ke	18,34	—
Sang Ye	18,36	—
Mao Dong Qing	22,17	—
Suan Zao Ren	22,64	—
Chai Hu	22,75	—
Cang Zhu	22,80	—
Dan Shen	23,04	—
Gua Lou	23,93	—
Wu Mei	24,22	—
Mu Dan Pi	24,53	—
Hong Jing Tian	25,06	—
Chuan Xiong	25,13	—
Huang Bai	25,47	—
Bai Bian Dou	26,48	—
Du Zhong	26,51	—
Ji Li	27,14	—
Lian Qiao	27,19	—
Dang Shen	27,32	—
Chuang Mu Xiang	27,39	—
Chen Pi	27,40	—
Ren Dong Teng	27,76	—
Cang Er Zi	28,04	—
Gan Cao	29,75	—
Gui Zhi	29,90	—
Qiang Huo	30,01	—
Gou Qi Zi	30,45	—
Yuan Zhi	30,63	—
Yi Mu Cao	30,79	—
Pi Pa Ye	31,50	—
Yan Hu Suo	31,82	—
Ze Xie	32,31	—
Hou Po	33,13	—
Bai Shao Yao	33,38	—
Dan Dou Chi	33,85	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zhe Bei Mu	33,91	—
Chi Shao (Yao)	34,07	—
Ye Jiao Teng	34,13	—
Ma Huang	34,31	—
Yin Yang Huo	34,74	—
Fu Zi	35,76	—
Di Gu Pi	35,84	—
Pu Gong Ying	35,97	—
Sang Zhi	36,21	—
Huang Lian	36,55	—
Lian Zi	36,84	—
He Huan Pi	36,95	—
Xi Xian Cao	37,03	—
Huang Qin	37,10	—
Zi Wan	37,64	—
San Qi	37,80	—
Bai Zi Ren	37,83	—
Yu Zhu	37,88	—
Shen Qu	38,13	—
Bai Xian Pi	38,15	—
Dang Gui	38,17	—
Tu Fu Ling	38,77	—
Long Yan Rou	39,05	—
Xia Ku Cao	39,21	—
(Shi) Chang Pu	39,69	—
Ling Zhi	39,99	—
Tai Zi Shen	40,25	—
Zhi Mu	40,25	—
Bai Mao Gen	40,48	—
San Leng	40,55	—
Huo Ma Ren	41,65	—
Dang Gui Wei	41,72	—
Niu Bang Zi	42,35	—
Mang Xiao	42,49	—
Tao Ren	42,93	—
Ji Xue Teng	43,29	—
Che Qian Zi	43,43	—
Ku Shen	43,61	—
Gou Teng	44,52	—
Jiang Huang	45,39	—
Ban Xia (Jiang)	47,00	—
Sheng Jiang	47,19	—
Yu Jin	47,96	—
Jie Geng	48,98	—
Xin Yi	48,99	—
Wu Yao	49,00	—
Fu Ling	49,34	—
Tian Hua Fen	49,43	—
Da Zao	49,76	—
Gan Jiang	50,16	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62663	62663	0,00	10,70
62664	62664	0,00	10,54

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Hong Jing Tian
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60031-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Hong Jing Tian	3	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Hong Jing Tian* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Hong Jing Tian	G237HS429SK1	62639	40	beim Lieferant
PhytoComm	Hong Jing Tian	G237HS429SK1	62640	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hong Jing Tian*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 561 Spektren aus insgesamt 316 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Hong Jing Tian*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
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
PhytoComm	Hong Jing Tian	G237HS429SK1	62639 [†]	20
PhytoComm	Hong Jing Tian	G237HS429SK1	62640 [†]	20

- 13 047 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Hong Jing Tian	G237H0906321	1
Phytocomm	Hong Jing Tian	G237H0906221	1

- 851 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 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	240	0	25 561
Typ B	0	118	2	13 047
Typ C	0	0	2	851

[†]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 *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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9421 %)	98,3333 % (> 95,8333 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8279 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Hong Jing Tian* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Jin Yin Hua	4,63	—
Mu Dan Pi	8,22	—
Dan Shen	9,32	—
Chuan Xiong	9,81	—
Hou Po	10,62	—
Zi Hua Di Ding	11,14	—
Gua Lou	12,24	—
Pi Pa Ye	12,87	—
Gou Qi Zi	13,24	—
Yuan Zhi	13,76	—
Ren Dong Teng	14,14	—
Fu Zi	14,44	—
Cang Zhu	15,45	—
Yin Yang Huo	15,58	—
Jiao Gu Lan	15,60	—
Bai Shao Yao	15,67	—
Ma Huang	15,67	—
Zhi Ke	16,46	—
Shan Yao	16,73	—
Ye Jiao Teng	16,87	—
Sang Ji Sheng	17,29	—
Lian Qiao	17,35	—
Bai Bian Dou	17,44	—
Chai Hu	17,61	—
Yan Hu Suo	18,09	—
Qiang Huo	18,17	—
Wu Wei Zi	18,19	—
Fang Ji	18,88	—
Chen Pi	19,34	—
Bai Zhu	19,62	—
Qing Pi	19,90	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Xian Pi	20,19	—
Lian Zi	20,19	—
He Shou Wu	20,23	—
Shan Yu Rou	20,25	—
Xu Duan	20,48	—
Shen Qu	20,75	—
Dan Dou Chi	20,79	—
Ji Li	20,85	—
Mao Dong Qing	21,04	—
Gu Sui Bu	21,38	—
Tu Fu Ling	21,96	—
Chuang Mu Xiang	22,03	—
Zhe Bei Mu	22,26	—
He Huan Pi	22,35	—
Ji Xue Teng	22,41	—
Di Gu Pi	23,04	—
Nü Zhen Zi	24,32	—
Gan Cao	24,47	—
San Qi	24,54	—
Wu Yao	24,60	—
Tao Ren	24,73	—
Long Yan Rou	25,22	—
Yin Chen Hao	25,30	—
Ling Zhi	25,48	—
Gou Teng	25,82	—
Huang Bai	25,91	—
Dang Gui	26,00	—
Tai Zi Shen	26,00	—
Dang Gui Wei	26,01	—
Che Qian Zi	26,12	—
Lu Gen	26,61	—
Yu Zhu	26,78	—
Tian Hua Fen	26,81	—
Huang Lian	27,21	—
Da Zao	27,43	—
Huang Qin	27,51	—
Yu Jin	27,62	—
Zhi Mu	27,64	—
Fang Feng	27,71	—
Ge Gen	27,74	—
Xian He Cao	27,92	—
Dang Shen	28,01	—
Gui Zhi	28,69	—
Rou Gui	28,78	—
Sang Bai Pi	28,92	—
Huo Ma Ren	29,12	—
Du Zhong	29,28	—
Huang Bo	29,41	—
Yi Mu Cao	29,44	—
Bai Zi Ren	30,12	—
Ju Hua	30,47	—
Sheng Jiang	30,65	—
Suan Zao Ren	31,39	—
Cang Er Zi	31,73	—
Ci Wu Jia	32,05	—
Chi Shao (Yao)	32,18	—
Sha Ren	32,48	—
Sang Zhi	32,74	—
Zhi Shi	33,01	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ze Xie	33,47	—
Fu Xiao Mai	33,51	—
Ban Xia (Jiang)	34,42	—
Fu Ling	34,87	—
Ma Bian Cao	34,95	—
Wu Zhu Yu	35,50	—
Jie Geng	36,60	—
Sang Ye	36,75	—
Wei Ling Xian	37,07	—
Mang Xiao	37,42	—
San Leng	37,46	—
Ma Huang Gen	38,04	—
Hong Hua	38,14	—
Huang Jing	38,24	—
Dan Zhu Ye	38,35	—
Pu Gong Ying	38,63	—
Jing Jie	39,39	—
Hu Zhang	39,45	—
Bai Mao Gen	39,91	—
Yi Yi Ren	40,20	—
Xiang Fu	40,69	—
She Gan	41,21	—
Zhu Ru	41,68	—
Bu Gu Zhi	41,83	—
Fo Shou	42,77	—
(Shi) Chang Pu	43,48	—
Fu Shen	44,04	—
Chuan Lian Zi	44,65	—
Jiang Huang	45,63	—
Ban Zhi Lian	45,78	—
Zi Wan	46,10	—
Tian Men Dong	47,20	—
Du Huo	47,68	—
Xia Ku Cao	48,84	—
Ku Shen	48,86	—
Huang Qi	49,67	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
61912	61912	0,00	12,12
61911	61911	0,00	11,76
62640	62640	0,00	4,63
62305	62305	0,00	15,62

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62639	62639	0,00	4,92
62306	62306	0,00	15,49

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Hou Po
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	50289-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Hou Po	2	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Hou Po* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	G154H0917822	62353	40	beim Lieferant
PhytoComm	Hou Po	G154H0917822	62354	40	beim Lieferant
PhytoComm	Hou Po	G154HS184SH1	62613	40	beim Lieferant
PhytoComm	Hou Po	G154HS184SH1	62614	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 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.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Hou Po	G154H0917822	62353 [†]	20
PhytoComm	Hou Po	G154H0917822	62354 [†]	20
PhytoComm	Hou Po	G154HS184SH1	62613 [†]	20
PhytoComm	Hou Po	G154HS184SH1	62614 [†]	20

- 13 087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 1 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hou Po*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Hou Po	G154H0917222	1

- 852 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 515 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	1	160	0	25 640
Typ B	0	80	0	13 087
Typ C	1	0	1	851

Die Substanz/Substanzgruppe *Hou Po* 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	99,9927 % (> 99,9778 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9422 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,8837 % (> 99,3009 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Hou Po* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chai Hu	6,85	—
Yu Jin	7,34	—
Dan Dou Chi	7,34	—
Yan Hu Suo	7,45	—
Ren Dong Teng	7,76	—
Shen Qu	8,02	—
Mao Dong Qing	8,34	—
Shan Yao	8,49	—
Yin Yang Huo	8,62	—
Ling Zhi	8,88	—
Bai Bian Dou	8,91	—
Yuan Zhi	9,58	—
Bai Xian Pi	9,89	—
Pi Pa Ye	9,91	—
Che Qian Zi	10,10	—
Chuan Xiong	10,55	—
Qiang Huo	10,99	—
Ji Li	12,29	—
Dan Shen	12,48	—
Fang Ji	12,81	—
Tu Fu Ling	13,26	—
Lian Zi	14,28	—
Hong Jing Tian	14,33	—
Qing Pi	15,21	—
Lian Qiao	15,66	—
Jiao Gu Lan	15,92	—
Du Zhong	16,49	—
Wu Yao	16,51	—
Mu Dan Pi	16,59	—
Fu Zi	16,71	—
Ye Jiao Teng	16,93	—
Jin Yin Hua	16,98	—
Zi Hua Di Ding	18,06	—
Ma Huang	18,35	—
Ma Huang Gen	18,64	—
Ban Xia (Jiang)	18,77	—
Fang Feng	18,86	—
Bai Shao Yao	18,91	—
He Shou Wu	19,25	—
Ji Xue Teng	19,42	—
Gua Lou	19,70	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yi Mu Cao	19,80	—
He Huan Pi	20,16	—
Gou Teng	20,79	—
Gu Sui Bu	20,83	—
Ju Hua	20,85	—
Xian He Cao	21,14	—
Sheng Jiang	21,23	—
Tian Hua Fen	21,32	—
Fu Xiao Mai	21,34	—
Huo Ma Ren	21,73	—
Rou Gui	21,89	—
Chen Pi	22,09	—
Fu Ling	22,21	—
Wu Wei Zi	22,28	—
Cang Zhu	22,93	—
Gui Zhi	23,39	—
Yi Yi Ren	23,63	—
Huang Lian	23,71	—
Sha Ren	23,90	—
Bai Zi Ren	24,73	—
Huang Bo	25,15	—
Tao Ren	25,49	—
Wu Zhu Yu	25,89	—
Huang Bai	26,35	—
Gou Qi Zi	26,58	—
Tai Zi Shen	26,70	—
Lu Gen	26,75	—
Zhe Bei Mu	26,79	—
Di Gu Pi	27,25	—
Ma Bian Cao	27,56	—
Nü Zhen Zi	28,28	—
Da Zao	28,50	—
Sang Ji Sheng	28,85	—
Zhi Ke	29,55	—
Xiang Fu	29,63	—
Suan Zao Ren	29,65	—
Xu Duan	30,09	—
Yin Chen Hao	30,42	—
Ci Wu Jia	31,73	—
(Shi) Chang Pu	31,85	—
San Qi	31,97	—
Zhu Ru	32,52	—
She Gan	32,96	—
Jiang Huang	33,10	—
Wei Ling Xian	33,36	—
Ge Gen	33,99	—
Shan Yu Rou	34,67	—
Yu Zhu	35,20	—
Mang Xiao	35,29	—
Sang Bai Pi	35,96	—
Huang Jing	36,14	—
Pu Gong Ying	36,26	—
Dang Gui	36,43	—
Du Huo	36,54	—
Long Yan Rou	37,01	—
Chuang Mu Xiang	37,52	—
Fu Shen	37,71	—
Ku Shen	37,74	—
Wang Bu Liu Xing	38,04	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sang Zhi	38,08	—
Huang Qin	38,26	—
Xie Bai	38,52	—
Dang Gui Wei	38,75	—
Fo Shou	38,75	—
Ze Xie	38,85	—
Zi Wan	39,55	—
Bai Zhu	39,73	—
Dang Shen	39,80	—
Jie Geng	40,12	—
Chi Shao (Yao)	40,80	—
Xi Xian Cao	40,81	—
Zhi Mu	41,64	—
Sang Ye	41,74	—
Tian Men Dong	41,78	—
Zhi Shi	41,99	—
Cang Er Zi	42,31	—
Hu Zhang	43,11	—
Dan Zhu Ye	43,23	—
Bai Mao Gen	44,14	—
Gan Cao	44,64	—
(Bai) Dou Kou	45,23	—
Ban Zhi Lian	46,35	—
Xia Ku Cao	46,35	—
Bu Gu Zhi	46,69	—
Xin Yi	46,75	—
Huang Qi	46,89	—
San Leng	47,74	—
Niu Bang Zi	48,37	—
Gan Jiang	48,62	—
Zi Su Zi	48,89	—
Hong Hua	49,38	—
E Zhu	49,47	—
Bai He	49,47	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62353	62353	0,00	16,44
62354	62354	0,00	14,33
62614	62614	0,00	6,85
62613	62613	0,00	7,34

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Hu Zhang
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60130-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Hu Zhang; Polygoni cuspidati rhizoma et radix

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Hu Zhang* 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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Hu Zhang	1	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Hu Zhang* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Hu Zhang	G197HS373SK1	62565	40	beim Lieferant
PhytoComm	Hu Zhang	G197HS373SK1	62566	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hu Zhang*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Hu Zhang*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Hu Zhang	G197HS373SK1	62565†	20
PhytoComm	Hu Zhang	G197HS373SK1	62566†	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Hu Zhang*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Hu Zhang	G197H0851321	1
PhytoComm	Hu Zhang	g197h0851321	1

- 851 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 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 *Hu Zhang* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Hu Zhang* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem 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	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	0	0	2	851

Die Substanz/Substanzgruppe *Hu Zhang* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8279 %)	k.A. (k.A.)

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

[†]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.

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Hu Zhang* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Han Lian Cao	12,42	—
Xia Ku Cao	15,13	—
Sang Ye	15,43	—
Bai Hua She She Cao	17,37	—
Gui Zhi	20,90	—
Huang Lian	21,37	—
Pu Gong Ying	25,18	—
Sha Ren	25,85	—
Jiang Huang	26,86	—
Zhi Shi	27,00	—
Xi Xian Cao	27,11	—
Xin Yi	28,20	—
Yin Yang Huo	28,38	—
Fu Zi	29,37	—
Yi Mu Cao	31,02	—
Shan Yao	32,17	—
Nü Zhen Zi	33,00	—
Tu Fu Ling	33,87	—
Bu Gu Zhi	34,60	—
Sang Ji Sheng	35,75	—
Rou Cong Rong	35,97	—
He Huan Pi	36,00	—
Yin Chen Hao	36,97	—
Huang Bo	37,05	—
Cang Er Zi	38,52	—
Gu Sui Bu	39,26	—
Qiang Huo	39,50	—
Gou Teng	39,72	—
Dan Zhu Ye	41,16	—
Wei Ling Xian	41,31	—
Shen Qu	42,68	—
Qing Pi	45,36	—
Dan Shen	45,80	—
Xu Duan	46,47	—
Mang Xiao	46,56	—
Wu Yao	46,97	—
Hong Jing Tian	47,42	—
Xuan Shen	48,47	—
Wu Zhu Yu	49,10	—
Ma Huang	49,94	—

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

stanz/Substanzgruppe *Hu Zhang* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62566	62566	0,00	12,64
62565	62565	0,00	12,42

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Hua Shi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	50308-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Hua Shi	2	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Hua Shi* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Hua Shi	G238HS289SK1	62637	40	beim Lieferant
PhytoComm	Hua Shi	G238HS289SK1	62638	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hua Shi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Hua Shi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Hua Shi	G238HS289RM1	62425 [†]	20
PhytoComm	Hua Shi	G238HS289RM1	62426 [†]	20
PhytoComm	Hua Shi	G238HS289SK1	62637 [†]	20
PhytoComm	Hua Shi	G238HS289SK1	62638 [†]	20

- 13 087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 1 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hua Shi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Hua Shi	g238h1332121	1

- 852 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 515 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 *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	69	91	25 641
Typ B	0	28	52	13 087
Typ C	0	0	1	852

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 % (> 99,9701 %)	43,1250 % (> 41,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9422 %)	35,0000 % (> 31,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8343 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Hua Shi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Mang Xiao	458,16	–

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	458,16
62637	62637	0,00	573,39
62426	62426	0,00	472,35
62638	62638	0,00	574,78

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Huang Bai
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60949-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Huang Bai; Phellodendri chinensis cortex

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Huang 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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Huang Bai	1	0	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Huang Bai* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 Bai* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Huang Bai	G188HS262SH1	62697	40	beim Lieferant
PhytoComm	Huang Bai	G188HS262SH1	62698	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Huang Bai*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 Bai*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Huang Bai	G188HS262SH1	62697 [†]	20
PhytoComm	Huang Bai	G188HS262SH1	62698 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Huang Bai*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 853 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 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 *Huang Bai* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Huang 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	80	0	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	0	0	0	853

Die Substanz/Substanzgruppe *Huang 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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8323 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

[†]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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Huang Bai* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Qing Pi	7,78	—
Zhi Ke	8,70	—
Jiao Gu Lan	9,18	—
Dan Shen	10,56	—
Fang Ji	10,76	—
Qiang Huo	12,42	—
Zi Hua Di Ding	13,81	—
Hong Jing Tian	14,18	—
Du Zhong	15,33	—
Shan Yao	15,46	—
Chai Hu	16,14	—
Yin Yang Huo	16,78	—
Huang Lian	16,99	—
Wu Wei Zi	17,19	—
Jin Yin Hua	17,32	—
Sang Ye	17,50	—
Hou Po	17,68	—
Bai Xian Pi	20,73	—
Mao Dong Qing	20,83	—
Pi Pa Ye	20,84	—
Ye Jiao Teng	21,17	—
Yan Hu Suo	21,76	—
Mu Dan Pi	22,02	—
Ma Huang	22,59	—
Chuan Xiong	22,88	—
Bai Shao Yao	23,08	—
Bai Bian Dou	24,34	—
Shan Yu Rou	24,61	—
Ren Dong Teng	24,72	—
Yu Jin	24,72	—
Pu Gong Ying	25,39	—
Bai Zhu	25,63	—
Gui Zhi	25,91	—
Ji Xue Teng	25,92	—
Dan Dou Chi	26,26	—
Hong Hua	26,89	—
Fu Zi	27,84	—
Gua Lou	28,02	—
Lian Qiao	28,07	—
Di Gu Pi	28,16	—
Wu Mei	28,86	—
Lian Zi	29,03	—
Cang Er Zi	29,14	—
Ling Zhi	29,53	—
Cang Zhu	29,88	—
Ji Li	29,94	—
Xi Xian Cao	29,95	—
Tu Fu Ling	30,13	—
Gou Qi Zi	30,42	—
He Huan Pi	31,46	—
Xia Ku Cao	32,55	—
Che Qian Zi	33,04	—
Yuan Zhi	34,46	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Huang Qin	34,74	—
Shen Qu	35,48	—
Yi Mu Cao	36,74	—
Tao Ren	37,48	—
Suan Zao Ren	38,57	—
Bai Mao Gen	38,68	—
Chi Shao (Yao)	39,20	—
Dang Gui	39,57	—
Rou Gui	39,77	—
Mang Xiao	40,36	—
Gan Cao	40,53	—
Jiang Huang	40,70	—
Zhe Bei Mu	40,73	—
Gou Teng	41,45	—
Sheng Jiang	42,45	—
Ban Zhi Lian	42,51	—
Ze Xie	42,62	—
Tian Hua Fen	42,69	—
San Qi	43,02	—
Chuang Mu Xiang	43,11	—
Chen Pi	43,14	—
Dang Shen	43,19	—
Nü Zhen Zi	44,36	—
Tai Zi Shen	44,45	—
Wu Yao	46,18	—
Bai Zi Ren	46,26	—
Xin Yi	46,26	—
Huo Ma Ren	46,41	—
Yu Zhu	46,48	—
Ban Xia (Jiang)	47,08	—
Fu Xiao Mai	47,49	—
Zhi Mu	47,98	—
Da Zao	48,09	—
Jie Geng	48,68	—
Ma Huang Gen	49,38	—
Dang Gui Wei	49,85	—
Sang Zhi	50,04	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62698	62698	0,00	7,78
62697	62697	0,00	8,70

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Huang Bo
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60057-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Huang Bo	1	0	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Huang Bo* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	G188H1203823	62593	40	beim Lieferant
PhytoComm	Huang Bo	G188H1203823	62594	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 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.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Huang Bo	G188H1203823	62593†	20
PhytoComm	Huang Bo	G188H1203823	62594†	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Huang Bo	h1203022	1
Phytocomm	Huang Bo	g188h1203123	1
Phytocomm	Huang Bo	G188H1203321	3
PhytoComm	Huang Bo	G188H1203321	1

- 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 *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	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	2	1	5	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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,7010 % (> 99,1128 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Huang Bo* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Nü Zhen Zi	18,45	—
Yi Mu Cao	19,08	—
Huang Lian	31,44	—
Dan Zhu Ye	31,50	—
Qiang Huo	31,79	—
Wu Zhu Yu	33,03	—
Xu Duan	33,47	—
Gui Zhi	34,49	—
Wei Ling Xian	34,54	—
Yin Yang Huo	36,12	—
Gou Teng	37,61	—
Fu Zi	37,63	—
Bu Gu Zhi	39,45	—
Rou Cong Rong	40,31	—
Ma Bian Cao	40,46	—
Sha Ren	41,70	—
Xian He Cao	41,79	—
Hu Zhang	42,55	—
Wu Yao	43,15	—
Han Lian Cao	43,29	—
Hou Po	43,86	—
Ma Huang	44,57	—
Dan Shen	45,01	—
Yin Chen Hao	45,63	—
Jing Jie	46,21	—
Shen Qu	47,84	—
Hong Jing Tian	47,97	—
Cang Er Zi	49,98	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62593	62593	0,00	18,49
62594	62594	0,00	18,45

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Huang Jing
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60108-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Huang Jing	1	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Huang Jing* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 39 821 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.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Huang Jing	G196H1206721	62303 [†]	20
PhytoComm	Huang Jing	G196H1206721	62304 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Huang Jing*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Huang Jing	g196h1206121	1
Phytocomm	Huang Jing	G196H1206121	1

- 851 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 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	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	0	0	2	851

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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8279 %)	k.A. (k.A.)

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

[†]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.

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Huang Jing* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fang Feng	15,98	—
Gui Zhi	17,08	—
Chen Pi	18,01	—
He Huan Pi	21,79	—
Xu Duan	24,01	—
Gou Qi Zi	24,62	—
Sang Ji Sheng	25,15	—
Du Huo	25,41	—
Chuan Xiong	25,48	—
Mang Xiao	25,99	—
Yi Mu Cao	26,35	—
Lian Qiao	26,52	—
Wu Yao	26,59	—
Ju Hua	27,64	—
Mu Dan Pi	27,68	—
Gan Jiang	27,72	—
Sang Bai Pi	28,00	—
Hong Jing Tian	28,05	—
Lu Gen	28,88	—
Dang Gui Wei	29,45	—
(Shi) Chang Pu	30,41	—
Gu Sui Bu	30,48	—
Jiang Huang	30,73	—
Ba Ji Tian	31,64	—
Zi Wan	32,32	—
Yu Jin	32,56	—
Gua Lou	32,84	—
Wu Zhu Yu	32,84	—
Hou Po	33,05	—
Ma Bian Cao	33,40	—
She Gan	33,51	—
Qiang Huo	34,25	—
Ji Li	34,30	—
San Leng	34,31	—
Tu Fu Ling	34,34	—
Yin Chen Hao	34,49	—
Yin Yang Huo	34,98	—
Xian He Cao	35,25	—
Huang Qi	35,35	—
Sang Zhi	35,62	—
Long Dan (Cao)	36,25	—
Nü Zhen Zi	36,33	—
Dan Shen	36,68	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dang Gui	36,82	—
Bai Mao Gen	37,41	—
Chai Hu	37,81	—
Huang Bo	38,61	—
Sha Ren	38,63	—
E Zhu	38,71	—
Huo Ma Ren	39,05	—
He Shou Wu	40,64	—
Cang Zhu	40,87	—
Xie Bai	41,59	—
Zhi Mu	41,88	—
Fu Zi	42,39	—
Qing Pi	42,57	—
Bai Bian Dou	42,77	—
Bu Gu Zhi	43,07	—
Jie Geng	44,15	—
Zi Su Zi	45,81	—
Di Gu Pi	46,17	—
Ge Gen	46,85	—
Lai Fu Zi	47,66	—
Ku Shen	47,86	—
Da Zao	47,87	—
Shan Yao	49,51	—
Chuan Lian Zi	49,67	—
Zhi Ke	49,88	—
Sheng Jiang	49,88	—
Zhi Shi	50,13	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	16,71
62304	62304	0,00	15,98

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Huang Lian**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 60219-2020-03-11
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 *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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Huang Lian	4	0	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Huang Lian* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	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
PhytoComm	Huang Lian	G079HS261SK1	62707	40	beim Lieferant
PhytoComm	Huang Lian	G079HS261SK1	62708	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Huang Lian*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.
- 25 481 Spektren aus insgesamt 315 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Huang Lian*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
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
PhytoComm	Huang Lian	G079HS261SK1	62707 [†]	20
PhytoComm	Huang Lian	G079HS261SK1	62708 [†]	20

- 13 007 Spektren aus insgesamt 316 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Huang Lian	G079H1205321	2
Phytocomm	Huang Lian	G079h1205321	1
Phytocomm	Huang Lian	G079H1205421	1
Phytocomm	Huang Lian	G079H1205521	2
PhytoComm	Huang Lian	G079H1205321	4
PhytoComm	Huang Lian	G079H1205521	2

- 841 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 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.

[†]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	320	0	25 481
Typ B	0	160	0	13 007
Typ C	0	12	0	841

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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9421 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8224 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Huang Lian* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Hu Zhang	13,51	—
Sang Ye	13,56	—
Pu Gong Ying	14,54	—
Xia Ku Cao	18,52	—
Shan Yao	22,13	—
Gui Zhi	22,14	—
Han Lian Cao	22,73	—
Ma Huang	24,07	—
Xin Yi	24,14	—
Bai Hua She She Cao	26,56	—
Zhi Ke	26,89	—
Huang Bai	27,08	—
Hou Po	28,06	—
Qiang Huo	28,09	—
Nü Zhen Zi	28,27	—
Qing Pi	28,91	—
Dan Shen	28,92	—
Yin Yang Huo	29,86	—
Tu Fu Ling	30,21	—
Zhi Shi	30,59	—
Xi Xian Cao	30,76	—
Wu Mei	30,82	—
Du Zhong	30,90	—
Ye Jiao Teng	31,00	—
Wu Wei Zi	31,13	—
Fu Zi	32,62	—
Yi Mu Cao	33,08	—
Jiao Gu Lan	33,30	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Jiang Huang	33,53	—
Mao Dong Qing	34,16	—
Hong Jing Tian	34,39	—
Shen Qu	35,09	—
Sha Ren	35,67	—
Rou Cong Rong	36,03	—
Yu Jin	36,74	—
Bai Xian Pi	38,57	—
Pi Pa Ye	38,66	—
Cang Er Zi	38,72	—
Qing Hao	39,71	—
Gou Teng	39,80	—
Jin Yin Hua	39,89	—
Sang Ji Sheng	40,51	—
Zi Hua Di Ding	40,64	—
Fang Ji	41,56	—
Chai Hu	42,30	—
Hong Hua	42,60	—
Wei Ling Xian	42,73	—
Bai Shao Yao	43,00	—
Bu Gu Zhi	43,25	—
Mang Xiao	43,82	—
Dan Zhu Ye	44,55	—
Huang Qin	44,60	—
Jing Jie	44,85	—
Shan Yu Rou	44,85	—
Bai Zhu	44,86	—
Ge Gen	44,91	—
Huang Bo	45,19	—
Wu Yao	45,34	—
Xu Duan	45,80	—
Che Qian Zi	46,16	—
Xuan Shen	47,58	—
He Huan Pi	47,66	—
Chuan Xiong	48,42	—
Gu Sui Bu	48,48	—
Yan Hu Suo	48,49	—
Di Gu Pi	48,50	—
Lian Qiao	48,94	—
Ze Xie	49,19	—
Bai Mao Gen	49,35	—
Xiang Fu	49,82	—
Chi Shao (Yao)	50,43	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
61819	61819	0,00	22,69
62707	62707	0,00	13,59
62287	62287	0,00	13,56
62708	62708	0,00	13,51
62288	62288	0,00	13,84
62092	62092	0,00	23,69
62091	62091	0,00	23,74
61776	61776	0,00	23,39

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Huang Qi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60154-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

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

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Huang Qi	3	0	5

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Huang Qi* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 39 821 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.
- 25 561 Spektren aus insgesamt 316 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 13047 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Huang Qi	g040h1202222	1
Phytocomm	Huang Qi	G040H1202321	1
Phytocomm	Huang Qi	g040h1202321	2
Phytocomm	Huang Qi	G040H1202423	2
Phytocomm	Huang Qi	G040H1202521	2
PhytoComm	Huang Qi	G040H1202321	1
PhytoComm	Huang Qi	G040H1202621	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 *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.

[†]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	240	0	25 561
Typ B	0	120	0	13 047
Typ C	1	2	8	842

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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9421 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	99,7674 % (> 99,1788 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Huang Qi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Jie Geng	11,19	—
Bai Zhu	11,94	—
Gou Qi Zi	12,11	—
Mu Gua	14,40	—
She Gan	14,46	—
Chi Shao (Yao)	15,20	—
San Leng	16,00	—
Bai Shao Yao	17,03	—
Dang Gui Wei	17,18	—
Dang Shen	17,46	—
(Huai) Niu Xi	18,47	—
Sang Zhi	19,70	—
Di Gu Pi	19,99	—
Cang Zhu	21,25	—
Gui Zhi	22,94	—
Bai Mao Gen	23,27	—
Chuan Xiong	23,52	—
Yuan Zhi	24,19	—
Long Dan (Cao)	25,91	—
Chai Hu	26,01	—
Lu Gen	26,13	—
Mu Dan Pi	26,51	—
Ze Xie	28,09	—
Du Huo	28,28	—
Qin Jiao	28,76	—
Zi Wan	29,05	—
Zhi Mu	29,27	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai He	30,54	—
Gua Lou	30,84	—
Xiang Fu	30,98	—
Dang Gui	32,19	—
(Shi) Chang Pu	32,71	—
Chen Pi	33,43	—
Mang Xiao	33,80	—
Lian Qiao	34,22	—
Long Yan Rou	34,26	—
Gan Cao	35,32	—
Zhi Ke	36,09	—
Gan Jiang	36,31	—
Mai Men Dong	36,40	—
Ban Zhi Lian	36,49	—
Tian Hua Fen	36,58	—
Shan Yu Rou	36,79	—
Tu Fu Ling	37,12	—
Da Zao	37,48	—
Qing Pi	37,64	—
San Qi	38,25	—
Sheng Jiang	38,77	—
Lai Fu Zi	39,12	—
Chuan Lian Zi	39,99	—
Ba Ji Tian	41,13	—
Lian Zi	41,16	—
Tian Men Dong	41,21	—
Sha Shen (Bei)	41,67	—
Zhe Bei Mu	41,97	—
Bai Xian Pi	42,05	—
Ji Li	42,23	—
Fang Feng	43,03	—
Huang Qin	43,63	—
Huang Lian	43,88	—
Wu Yao	44,12	—
Rou Gui	44,15	—
Jin Yin Hua	44,57	—
E Zhu	44,74	—
Shan Yao	44,82	—
Gou Teng	45,04	—
Dan Shen	45,32	—
Huo Ma Ren	46,65	—
Ji Xue Teng	46,72	—
Hong Jing Tian	47,21	—
Wu Wei Zi	47,83	—
Fu Zi	47,99	—
Yi Mu Cao	48,02	—
Wei Ling Xian	48,55	—
Ku Shen	48,78	—
Ye Jiao Teng	48,92	—
Dan Dou Chi	48,99	—
Fo Shou	49,74	—
Ju Hua	49,92	—

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62228	62228	0,00	11,19
62227	62227	0,00	12,46
62511	62511	0,00	12,10
62384	62384	0,00	14,47
62512	62512	0,00	12,45
62383	62383	0,00	15,04

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Huang Qin
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60012-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Huang Qin	2	0	5

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Huang Qin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Huang Qin	G225HS259SM1	62709	40	beim Lieferant
PhytoComm	Huang Qin	G225HS259SM1	62710	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Huang Qin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Huang Qin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Huang Qin	G225HS259RM1	62281 [†]	20
PhytoComm	Huang Qin	G225HS259RM1	62282 [†]	20
PhytoComm	Huang Qin	G225HS259SM1	62709 [†]	20
PhytoComm	Huang Qin	G225HS259SM1	62710 [†]	20

- 13 087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 12 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Herbasin	Huang Qin	g225h120442	1
Phytocomm	Huang Qin	G225H1204221	1
Phytocomm	Huang Qin	g225h1204121	1
Phytocomm	Huang Qin	G225H1204522	3
PhytoComm	Huang Qin	G225H1204221	1
PhytoComm	Huang Qin	G225H1204322	5

- 841 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 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	160	0	25 641
Typ B	0	80	0	13 087
Typ C	0	0	12	841

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:

[†]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.

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9422 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8224 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Huang Qin* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ma Huang	25,78	—
Dang Gui	26,65	—
Yu Zhu	28,09	—
Lian Qiao	29,43	—
Gui Zhi	30,40	—
Jiao Gu Lan	30,93	—
Zhi Ke	32,07	—
Gan Cao	32,21	—
Gou Qi Zi	33,00	—
Wu Wei Zi	33,28	—
Ye Jiao Teng	33,52	—
Hou Po	35,07	—
Tai Zi Shen	35,90	—
Bai Shao Yao	36,53	—
Yin Yang Huo	37,24	—
Fu Zi	37,80	—
Tian Hua Fen	38,46	—
Shan Yu Rou	38,58	—
Yan Hu Suo	38,74	—
Pi Pa Ye	39,00	—
Cang Zhu	39,57	—
Jin Yin Hua	39,98	—
Long Yan Rou	40,55	—
He Huan Pi	40,64	—
Zi Hua Di Ding	42,39	—
Chuang Mu Xiang	43,87	—
Chi Shao (Yao)	43,94	—
Dang Gui Wei	44,90	—
Huang Lian	45,13	—
Chen Pi	45,86	—
Zhi Mu	46,56	—
San Qi	46,61	—
Hong Jing Tian	47,28	—
Mang Xiao	47,46	—
Tao Ren	47,96	—
Dang Shen	47,99	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zhe Bei Mu	48,28	—
San Leng	48,49	—
Shan Yao	48,72	—
Hong Hua	48,97	—
Di Gu Pi	49,51	—
Ji Xue Teng	49,75	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Huang Qin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62282	62282	0,00	25,78
62281	62281	0,00	26,47
62710	62710	0,00	36,30
62709	62709	0,00	35,97

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Huo Ma Ren
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60234-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Huo Ma Ren; Cannabis 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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Huo Ma Ren	2	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Huo Ma Ren* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Huo Ma Ren	G141HS061SP1	62711	40	beim Lieferant
PhytoComm	Huo Ma Ren	G141HS061SP1	62712	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Huo Ma Ren*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Huo Ma Ren*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Huo Ma Ren	G141H0449823	62411 [†]	20
PhytoComm	Huo Ma Ren	G141H0449823	62412 [†]	20
PhytoComm	Huo Ma Ren	G141HS061SP1	62711 [†]	20
PhytoComm	Huo Ma Ren	G141HS061SP1	62712 [†]	20

- 13 087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Huo Ma Ren*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Huo Ma Ren	G141HS061	2

- 851 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 515 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	160	0	25 641
Typ B	0	79	1	13 087
Typ C	0	0	2	851

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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9422 %)	98,7500 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8279 %)	k.A. (k.A.)

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Huo Ma Ren* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
He Huan Pi	5,49	—
Bai Shao Yao	7,11	—
Gou Teng	7,22	—
Ban Xia (Jiang)	7,22	—
Bai Bian Dou	7,50	—
Tao Ren	7,91	—
Shen Qu	8,27	—
Gui Zhi	8,83	—
Lian Zi	8,86	—
Ling Zhi	8,95	—
Sheng Jiang	9,04	—
Rou Gui	9,12	—
Ci Wu Jia	9,46	—
Tai Zi Shen	9,72	—
Ji Li	9,77	—
Tian Hua Fen	9,83	—
Ji Xue Teng	10,08	—
Zhe Bei Mu	10,65	—
Ren Dong Teng	11,36	—
Yi Yi Ren	11,72	—
Bai Xian Pi	11,75	—
Fu Ling	11,93	—
Bai Zi Ren	12,32	—
Fu Xiao Mai	12,45	—
Ma Huang Gen	12,83	—
Ye Jiao Teng	13,44	—
Di Gu Pi	13,61	—
Zhu Ru	13,66	—
Cang Er Zi	13,83	—
Chuan Xiong	15,28	—
Chen Pi	15,48	—
Fo Shou	15,67	—
Xie Bai	15,79	—
Lian Qiao	15,98	—
Gan Jiang	16,03	—
Yu Jin	16,84	—
Shan Yao	16,85	—
Pi Pa Ye	16,88	—
Dan Dou Chi	17,16	—
Yan Hu Suo	17,27	—
Gua Lou	17,34	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dan Shen	17,79	—
Fu Zi	18,58	—
Tu Fu Ling	18,97	—
Zi Su Zi	19,48	—
Yin Yang Huo	20,53	—
Mao Dong Qing	20,56	—
Wei Ling Xian	20,99	—
Tian Men Dong	21,10	—
Ma Huang	21,63	—
Da Zao	21,83	—
She Gan	22,23	—
Yuan Zhi	22,87	—
Hong Jing Tian	23,23	—
Wang Bu Liu Xing	23,32	—
Chai Hu	23,40	—
Jiao Gu Lan	24,03	—
Ku Shen	24,17	—
Yi Mu Cao	24,70	—
Zhi Zi	25,37	—
Long Yan Rou	25,40	—
Hou Po	25,64	—
Fu Shen	25,67	—
Dong Gua Zi	26,09	—
Fang Ji	26,48	—
Che Qian Zi	26,49	—
Jiang Huang	26,77	—
Jin Yin Hua	26,93	—
Yu Zhu	27,13	—
Dang Gui Wei	28,19	—
Gou Qi Zi	28,37	—
Sang Zhi	28,98	—
Cang Zhu	29,13	—
San Qi	29,39	—
Wu Wei Zi	29,75	—
Mang Xiao	30,42	—
Zhi Ke	31,11	—
(Shi) Chang Pu	31,12	—
Xiang Fu	31,24	—
Dang Shen	31,93	—
Qiang Huo	31,96	—
Zhi Mu	32,14	—
Qing Pi	32,40	—
Shan Yu Rou	32,93	—
(Huai) Niu Xi	33,87	—
Jie Geng	34,08	—
Ze Xie	34,18	—
Dang Gui	34,49	—
Huang Qi	35,21	—
(Bai) Dou Kou	35,83	—
Huang Qin	35,93	—
Huang Lian	36,08	—
Niu Bang Zi	37,13	—
Nü Zhen Zi	37,22	—
Huang Bo	37,36	—
Mu Gua	37,55	—
Zi Wan	37,77	—
Suan Zao Ren	37,96	—
Sha Ren	38,13	—
Fang Feng	38,37	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Du Zhong	39,21	—
Wu Mei	40,22	—
Mu Dan Pi	40,45	—
E Zhu	40,48	—
Du Huo	41,05	—
Chuan Lian Zi	42,12	—
Pu Gong Ying	42,36	—
Ma Bian Cao	43,43	—
Xu Duan	43,62	—
Bai Zhu	43,93	—
Bu Gu Zhi	44,26	—
Sha Shen (Bei)	44,53	—
Bai Mao Gen	44,70	—
Gan Cao	46,25	—
Chi Shao (Yao)	46,47	—
Zi Hua Di Ding	46,88	—
Lai Fu Zi	47,10	—
Wu Yao	48,80	—
Ba Ji Tian	49,19	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Huo Ma Ren* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, 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
62411	62411	0,00	13,83
62711	62711	0,00	5,94
62412	62412	0,00	14,19
62712	62712	0,00	5,49

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ji Li
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60110-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Ji Li	3	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ji Li* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Ji Li	G240HS305SK1	62545	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ji Li	G240HS305SK1	62546	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ji Li	G240HS305SQ1	62721	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ji Li	G240HS305SQ1	62722	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ji Li*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 561 Spektren aus insgesamt 316 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Ji Li*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Ji Li	G240H1410821	62319 [†]	20
PhytoComm	Ji Li	G240H1410821	62320 [†]	20
PhytoComm	Ji Li	G240HS305SK1	62545 [†]	20
PhytoComm	Ji Li	G240HS305SK1	62546 [†]	20
PhytoComm	Ji Li	G240HS305SQ1	62721 [†]	20
PhytoComm	Ji Li	G240HS305SQ1	62722 [†]	20

- 13047 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ji Li*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Ji Li	G240H1410421	1

- 852 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 515 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 *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	240	0	25 561
Typ B	2	120	0	13 045
Typ C	2	0	1	850

Die Substanz/Substanzgruppe *Ji Li* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die

[†]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.

gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	99,9855 % (> 99,9565 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	99,7674 % (> 99,1846 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ji Li* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tian Hua Fen	5,18	—
Lian Qiao	5,62	—
Bai Shao Yao	6,65	—
Bai Bian Dou	7,01	—
Huo Ma Ren	7,33	—
Tai Zi Shen	7,46	—
Bai Zi Ren	7,80	—
Ling Zhi	7,85	—
He Huan Pi	8,07	—
Shen Qu	8,23	—
Rou Gui	8,54	—
Fu Zi	8,68	—
Lian Zi	8,81	—
Ban Xia (Jiang)	8,91	—
Zhe Bei Mu	8,98	—
Ci Wu Jia	9,31	—
Ren Dong Teng	9,45	—
Sang Zhi	9,46	—
Pi Pa Ye	10,03	—
Zhu Ru	10,25	—
Fu Xiao Mai	10,40	—
Gua Lou	10,74	—
Shan Yao	10,82	—
Fu Ling	11,01	—
Hou Po	11,60	—
Tao Ren	11,66	—
Sheng Jiang	11,92	—
Gui Zhi	11,99	—
Chuan Xiong	12,02	—
Di Gu Pi	12,91	—
Mao Dong Qing	13,12	—
Gou Teng	13,23	—
Jiang Huang	13,56	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chai Hu	13,61	—
Dan Shen	14,33	—
Tu Fu Ling	14,38	—
Yu Jin	14,44	—
Yi Yi Ren	14,63	—
E Zhu	14,92	—
Che Qian Zi	15,05	—
Chen Pi	15,47	—
Ye Jiao Teng	15,62	—
Jiao Gu Lan	15,65	—
Bai Xian Pi	16,05	—
Yuan Zhi	16,06	—
Ji Xue Teng	16,34	—
Cang Zhu	17,14	—
Jin Yin Hua	17,41	—
Da Zao	17,53	—
Sha Ren	17,60	—
Dan Dou Chi	17,71	—
Ba Ji Tian	18,09	—
(Bai) Dou Kou	18,28	—
Yan Hu Suo	18,51	—
Dang Gui Wei	18,78	—
San Qi	18,81	—
Fo Shou	19,11	—
Yi Mu Cao	19,91	—
Gan Jiang	19,96	—
Yin Yang Huo	20,07	—
Chuan Lian Zi	20,13	—
Suan Zao Ren	20,22	—
Wang Bu Liu Xing	20,55	—
Ma Huang Gen	20,65	—
Wu Wei Zi	20,93	—
Tian Men Dong	21,24	—
Fang Ji	21,27	—
Long Dan (Cao)	22,19	—
Lu Gen	22,20	—
Wu Yao	22,50	—
Hong Jing Tian	22,72	—
Yu Zhu	22,76	—
Dang Shen	22,93	—
Sha Shen (Bei)	22,97	—
Du Huo	23,41	—
Mu Dan Pi	23,43	—
Qing Pi	23,51	—
Xian He Cao	23,53	—
Mang Xiao	23,61	—
Zi Su Zi	23,69	—
Qiang Huo	23,99	—
Ma Huang	24,36	—
She Gan	24,43	—
Shan Yu Rou	24,77	—
Dang Gui	25,55	—
Gou Qi Zi	26,10	—
Zhi Mu	26,40	—
Xiang Fu	26,82	—
Du Zhong	27,34	—
(Huai) Niu Xi	27,48	—
Long Yan Rou	27,94	—
Fang Feng	27,99	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Cang Er Zi	28,39	—
Xie Bai	28,53	—
Niu Bang Zi	28,79	—
Zhi Ke	29,75	—
(Shi) Chang Pu	29,94	—
Huang Qin	30,16	—
Lai Fu Zi	31,14	—
Fu Shen	31,61	—
Huang Lian	32,95	—
San Leng	32,97	—
Chuang Mu Xiang	33,12	—
Zi Wan	33,64	—
Zi Hua Di Ding	33,99	—
Bai Zhu	36,00	—
Bai Mao Gen	36,35	—
Gan Cao	36,47	—
Bai He	37,30	—
Jie Geng	37,84	—
Zhu Ling	38,69	—
Huang Qi	38,76	—
Ze Xie	39,24	—
Xu Duan	39,61	—
Xin Yi	39,83	—
Ju Hua	40,44	—
Chi Shao (Yao)	40,91	—
Sang Bai Pi	41,03	—
Sang Ji Sheng	41,19	—
He Shou Wu	42,60	—
Huang Jing	43,08	—
Huang Bai	44,55	—
Nü Zhen Zi	44,77	—
Huang Bo	44,90	—
Qin Jiao	45,12	—
Ma Bian Cao	45,69	—
Mai Ya	46,10	—
Mo Yao	47,01	—
Ku Shen	47,47	—
Mu Gua	48,26	—
Yin Chen Hao	48,74	—
Gu Sui Bu	48,97	—
Bu Gu Zhi	49,16	—
Dong Gua Zi	49,95	—
Sang Ye	50,45	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ji Li* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62546	62546	0,00	6,19
62320	62320	0,00	9,46
62722	62722	0,00	5,94
62721	62721	0,00	5,18
62545	62545	0,00	5,62
62319	62319	0,00	9,90

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ji Xue Teng
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60099-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ji Xue Teng; Spatholobi caulis

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ji Xue 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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Ji Xue Teng	2	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ji Xue Teng* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 Xue Teng* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Ji Xue Teng	G159HS337SK1	62559	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ji Xue Teng	G159HS337SK1	62560	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ji Xue Teng	G159HS337SQ1	62723	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ji Xue Teng	G159HS337SQ1	62724	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ji Xue Teng*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Ji Xue Teng*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Ji Xue Teng	G159HS337SK1	62559 [†]	20
PhytoComm	Ji Xue Teng	G159HS337SK1	62560 [†]	20
PhytoComm	Ji Xue Teng	G159HS337SQ1	62723 [†]	20
PhytoComm	Ji Xue Teng	G159HS337SQ1	62724 [†]	20

- 13 087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Ji Xue Teng*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Ji Xue Teng	G159H2101423	3
Phytocomm	Ji Xue Teng	g159h2101122	1

- 849 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 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 *Ji Xue Teng* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ji Xue 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	4	157	3	25 637
Typ B	3	80	0	13 084
Typ C	0	0	4	849

Die Substanz/Substanzgruppe *Ji Xue 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	99,9903 % (> 99,9754 %)	98,1250 % (> 96,2500 %)
Typ B	99,9855 % (> 99,9566 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8246 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ji Xue Teng* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ye Jiao Teng	4,55	—
Rou Gui	6,05	—
Ma Huang Gen	6,35	—
Ren Dong Teng	8,52	—
Gou Teng	9,30	—
Fo Shou	10,85	—
Huo Ma Ren	11,13	—
Tai Zi Shen	11,24	—
Lian Zi	11,97	—
Bai Shao Yao	12,09	—
Bai Xian Pi	12,46	—
He Huan Pi	14,08	—
Gui Zhi	14,20	—
Chen Pi	15,22	—
Dan Dou Chi	15,54	—
Ling Zhi	15,61	—
Sheng Jiang	15,91	—
Shen Qu	15,95	—
Yi Yi Ren	16,07	—
Bai Bian Dou	16,62	—
Tao Ren	16,74	—
Fu Shen	16,80	—
Tu Fu Ling	16,85	—
Ban Xia (Jiang)	17,05	—
Dan Shen	17,25	—
Ci Wu Jia	17,79	—
Fu Ling	18,55	—
Ma Huang	18,66	—
Yan Hu Suo	18,66	—
Yin Yang Huo	20,07	—
Da Zao	20,67	—
Zhe Bei Mu	20,88	—
Di Gu Pi	21,12	—
Yu Jin	21,56	—
Tian Men Dong	21,84	—
Zhu Ru	22,14	—
Chuan Xiong	22,23	—
Tian Hua Fen	22,55	—
Ji Li	23,13	—
Lian Qiao	23,39	—
Long Yan Rou	25,04	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fu Xiao Mai	25,53	—
Bai Zi Ren	25,60	—
Hong Jing Tian	25,64	—
Mao Dong Qing	25,81	—
Pi Pa Ye	25,91	—
Gua Lou	26,29	—
Yuan Zhi	26,57	—
Jin Yin Hua	26,73	—
Jiao Gu Lan	28,41	—
Shan Yao	29,01	—
Fu Zi	29,04	—
Chai Hu	29,47	—
Zhi Ke	30,48	—
Fang Ji	30,56	—
Yu Zhu	30,79	—
Hou Po	31,30	—
Cang Zhu	32,76	—
San Qi	33,66	—
Huang Lian	33,70	—
Qiang Huo	33,93	—
Zhi Mu	34,89	—
Dang Gui Wei	35,28	—
Wu Wei Zi	35,45	—
Mang Xiao	35,80	—
Wang Bu Liu Xing	36,41	—
Huang Qin	36,55	—
Dang Shen	37,32	—
Shan Yu Rou	38,16	—
Che Qian Zi	38,70	—
Sang Zhi	38,78	—
Mu Dan Pi	39,05	—
Jie Geng	39,14	—
Gou Qi Zi	40,37	—
Zi Hua Di Ding	41,47	—
Du Zhong	42,92	—
Dang Gui	43,34	—
Gan Cao	43,82	—
Bai He	43,89	—
Chi Shao (Yao)	44,25	—
Bai Zhu	45,67	—
Qing Pi	46,09	—
Ze Xie	47,08	—
Ban Zhi Lian	47,34	—
San Leng	48,70	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ji Xue Teng* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62560	62560	0,00	4,66
62559	62559	0,00	4,55
62724	62724	0,00	6,05
62723	62723	0,00	6,34

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Jiang Huang
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60181-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Jiang Huang	2	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Jiang Huang* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 39 821 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.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 13 087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Jiang Huang*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Jiang Huang	G085H1716422	3
PhytoComm	Jiang Huang	G085H1716321	1
PhytoComm	Jiang Huang	G085H1716422	1

- 848 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 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	25 641
Typ B	0	80	0	13 087
Typ C	2	3	2	846

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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9422 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,5349 % (> 98,9469 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Jiang Huang* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gui Zhi	7,68	—
Sha Ren	14,02	—
Fu Zi	15,73	—
Yi Mu Cao	16,35	—
Ji Li	18,01	—
Pu Gong Ying	20,92	—
(Bai) Dou Kou	20,98	—
He Huan Pi	21,14	—
Ze Xie	21,93	—
Yan Hu Suo	22,55	—
Wu Yao	23,42	—
Shan Yao	23,59	—
E Zhu	24,12	—
Cang Er Zi	24,16	—
Yin Yang Huo	25,18	—
Xi Xian Cao	25,81	—
Xiang Fu	26,86	—
Wu Mei	26,87	—
Tu Fu Ling	26,94	—
Qiang Huo	26,95	—
Huang Lian	27,04	—
Chen Pi	27,06	—
Gua Lou	27,86	—
Lu Gen	28,13	—
Yu Jin	28,57	—
Chai Hu	28,71	—
Sang Ye	28,74	—
Qing Pi	28,90	—
Wang Bu Liu Xing	29,22	—
Bu Gu Zhi	29,52	—
Wu Wei Zi	30,64	—
Du Zhong	30,78	—
Xin Yi	30,96	—
Mang Xiao	31,21	—
Zi Wan	32,14	—
Sang Zhi	32,47	—
Hou Po	32,53	—
Hu Zhang	32,58	—
Xia Ku Cao	32,71	—
Wei Ling Xian	33,06	—
Gou Qi Zi	33,63	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Niu Bang Zi	33,97	—
Di Gu Pi	34,35	—
Zhi Ke	34,41	—
She Gan	34,66	—
Zi Su Zi	34,66	—
Xu Duan	34,73	—
Dan Shen	35,09	—
Han Lian Cao	35,74	—
Xian He Cao	35,75	—
Fang Ji	36,39	—
Huo Ma Ren	36,52	—
(Shi) Chang Pu	36,52	—
Ma Bian Cao	36,88	—
Huang Bo	36,89	—
Tian Hua Fen	37,03	—
Jiao Gu Lan	37,39	—
Zi Hua Di Ding	38,15	—
Sha Shen (Bei)	38,57	—
Hong Jing Tian	38,75	—
Dan Zhu Ye	38,86	—
Nü Zhen Zi	38,98	—
Mu Dan Pi	39,32	—
Ku Shen	40,03	—
Xie Bai	40,05	—
Gan Jiang	40,25	—
Huang Bai	40,56	—
Sang Bai Pi	41,02	—
Mao Dong Qing	41,03	—
Sang Ji Sheng	41,18	—
Ye Jiao Teng	41,37	—
Che Qian Zi	41,66	—
Lian Qiao	41,79	—
Zhi Mu	42,16	—
Yin Chen Hao	42,41	—
Gu Sui Bu	42,43	—
Dan Dou Chi	42,86	—
Dang Gui Wei	43,23	—
Bai Hua She She Cao	43,83	—
Zhi Zi	43,97	—
Ba Ji Tian	44,07	—
He Shou Wu	45,23	—
Ma Huang	45,24	—
Chuan Xiong	45,24	—
Du Huo	45,80	—
Fang Feng	45,95	—
Dang Gui	46,04	—
Cang Zhu	46,22	—
Jin Yin Hua	46,36	—
Chuan Lian Zi	48,70	—
Bai Bian Dou	48,90	—
Bai Mao Gen	49,95	—
Pi Pa Ye	50,01	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Jiang Huang* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62519	62519	0,00	7,89
62373	62373	0,00	15,73
62374	62374	0,00	15,99
62520	62520	0,00	7,68

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Jiao Gu Lan
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60332-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Jiao Gu Lan	2	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Jiao Gu Lan* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	G065HS424RR1	62441	40	beim Lieferant
PhytoComm	Jiao Gu Lan	G065HS424RR1	62442	40	beim Lieferant
PhytoComm	Jiao Gu Lan	G065HS424SG1	62665	40	beim Lieferant
PhytoComm	Jiao Gu Lan	G065HS424SG1	62666	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 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.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Jiao Gu Lan	G065HS424RR1	62441 [†]	20
PhytoComm	Jiao Gu Lan	G065HS424RR1	62442 [†]	20
PhytoComm	Jiao Gu Lan	G065HS424SG1	62665 [†]	20
PhytoComm	Jiao Gu Lan	G065HS424SG1	62666 [†]	20

- 13 087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Jiao Gu Lan*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Jiao Gu Lan	G065FB1276421	3

- 850 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 515 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	160	0	25 641
Typ B	0	80	0	13 087
Typ C	0	0	3	850

Die Substanz/Substanzgruppe *Jiao Gu Lan* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9422 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8257 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Jiao Gu Lan* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Jin Yin Hua	9,38	—
Shan Yao	10,50	—
Suan Zao Ren	10,67	—
Cang Zhu	10,73	—
Dan Shen	11,07	—
Bai Zhu	11,72	—
Zi Hua Di Ding	11,77	—
Mu Dan Pi	12,05	—
Bai Bian Dou	12,06	—
Lian Qiao	12,18	—
Wu Wei Zi	12,89	—
Ji Li	13,13	—
Hong Jing Tian	13,46	—
Shan Yu Rou	13,67	—
Qing Pi	14,12	—
Chai Hu	14,62	—
Mao Dong Qing	14,66	—
Fang Ji	14,87	—
Chuan Xiong	15,64	—
Bai Zi Ren	17,53	—
Gou Qi Zi	17,65	—
Pi Pa Ye	17,78	—
Gua Lou	18,01	—
Chen Pi	18,95	—
Yuan Zhi	19,01	—
Zhi Ke	19,51	—
Dang Shen	19,82	—
Hou Po	20,49	—
Ren Dong Teng	20,80	—
Ling Zhi	20,81	—
Ban Xia (Jiang)	21,06	—
Bai Shao Yao	21,24	—
Lian Zi	21,74	—
Cang Er Zi	22,02	—
Qiang Huo	22,77	—
Yan Hu Suo	22,94	—
Du Zhong	23,03	—
Hong Hua	23,22	—
Yin Yang Huo	23,89	—
Fu Zi	24,05	—
Shen Qu	24,57	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dan Dou Chi	24,62	—
Huang Bai	25,04	—
Ma Huang	25,06	—
Ye Jiao Teng	25,09	—
Di Gu Pi	25,59	—
Bai Xian Pi	26,37	—
Chuang Mu Xiang	26,66	—
San Qi	27,09	—
Zhe Bei Mu	27,51	—
Sang Ye	27,63	—
Yu Zhu	28,27	—
Huo Ma Ren	28,99	—
Ji Xue Teng	29,30	—
Fu Ling	29,38	—
He Huan Pi	29,43	—
Sheng Jiang	29,54	—
Tai Zi Shen	30,18	—
Fu Xiao Mai	30,26	—
Dang Gui	31,36	—
Zhi Mu	31,77	—
Huang Lian	32,20	—
Chi Shao (Yao)	32,44	—
Yu Jin	32,57	—
Rou Gui	33,04	—
Huang Qin	33,16	—
Gui Zhi	33,23	—
Gou Teng	33,45	—
Gan Cao	34,19	—
Che Qian Zi	34,24	—
Tao Ren	35,03	—
Long Yan Rou	35,50	—
Dang Gui Wei	35,78	—
Tu Fu Ling	35,95	—
Tian Hua Fen	36,03	—
Yi Mu Cao	36,17	—
Zhu Ru	37,37	—
Wu Mei	37,59	—
Sang Zhi	37,98	—
Pu Gong Ying	39,14	—
Bai Mao Gen	39,39	—
Da Zao	39,39	—
Xi Xian Cao	39,43	—
Ze Xie	39,74	—
Mang Xiao	40,51	—
Ci Wu Jia	41,28	—
Yi Yi Ren	42,45	—
Jie Geng	44,99	—
Chuan Lian Zi	45,19	—
Xia Ku Cao	46,38	—
San Leng	46,80	—
Zi Wan	47,44	—
Ma Huang Gen	47,78	—
Zi Su Zi	47,87	—
Niu Bang Zi	48,25	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Jiao Gu Lan* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62441	62441	0,00	9,38
62665	62665	0,00	10,50
62442	62442	0,00	10,78
62666	62666	0,00	10,78

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Jie Geng
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60034-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Jie Geng	3	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Jie Geng* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 39 821 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.
- 25 561 Spektren aus insgesamt 316 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 13 047 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Jie Geng	g193h1015221	1
Phytocomm	Jie Geng	G193H1015521	4

- 848 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 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	3	236	4	25 558
Typ B	4	112	8	13 043
Typ C	4	4	1	844

[†]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 *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	99,9938 % (> 99,9788 %)	98,3333 % (> 97,0833 %)
Typ B	99,9834 % (> 99,9544 %)	93,3333 % (> 90,8333 %)
Typ C	99,6382 % (> 99,0502 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Jie Geng* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Zhu	3,68	—
Di Gu Pi	8,43	—
Huang Qi	9,06	—
Sang Zhi	9,83	—
Gou Qi Zi	10,51	—
Mu Gua	10,70	—
Dang Shen	10,80	—
(Huai) Niu Xi	11,92	—
She Gan	13,41	—
Dang Gui Wei	14,43	—
San Leng	15,74	—
Cang Zhu	16,15	—
Bai Mao Gen	16,22	—
Yuan Zhi	17,07	—
Chai Hu	18,48	—
Gui Zhi	18,64	—
San Qi	19,88	—
Chuan Xiong	20,11	—
Bai Shao Yao	20,26	—
Chi Shao (Yao)	21,60	—
Mai Men Dong	21,64	—
Zi Wan	21,82	—
Tian Hua Fen	21,83	—
Zhi Mu	22,05	—
Chuan Lian Zi	22,71	—
Du Huo	23,00	—
Bai He	23,09	—
Qin Jiao	23,64	—
Lu Gen	23,75	—
Gua Lou	24,22	—
Sheng Jiang	24,66	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Long Dan (Cao)	25,30	—
Qing Pi	25,85	—
(Shi) Chang Pu	25,86	—
Lai Fu Zi	26,29	—
Mu Dan Pi	26,32	—
Gan Jiang	26,55	—
Xiang Fu	27,06	—
Tu Fu Ling	28,39	—
Dang Gui	28,68	—
Bai Xian Pi	29,19	—
Ji Li	29,93	—
Lian Zi	29,97	—
Mang Xiao	30,21	—
Long Yan Rou	30,74	—
Fang Feng	31,39	—
Rou Gui	31,85	—
Ban Zhi Lian	31,96	—
Ze Xie	32,17	—
Tian Men Dong	32,58	—
Shan Yao	32,86	—
E Zhu	33,89	—
Lian Qiao	34,12	—
Ba Ji Tian	35,53	—
Da Zao	36,35	—
Zhe Bei Mu	36,53	—
Chen Pi	36,63	—
Jin Yin Hua	36,71	—
Cang Er Zi	36,72	—
Huo Ma Ren	37,07	—
Fu Ling	37,19	—
Ye Jiao Teng	38,00	—
Zi Su Zi	38,07	—
Gou Teng	38,81	—
Zhi Ke	39,25	—
Ban Xia (Jiang)	39,27	—
Fo Shou	39,54	—
Sha Shen (Bei)	39,56	—
Hong Jing Tian	40,03	—
Bai Bian Dou	40,06	—
Ku Shen	40,74	—
Wu Wei Zi	40,95	—
Xie Bai	41,13	—
Shan Yu Rou	41,24	—
Ji Xue Teng	41,25	—
Huang Lian	41,39	—
Niu Bang Zi	41,50	—
Ju Hua	41,69	—
Fu Zi	41,70	—
Ren Dong Teng	42,42	—
Mai Ya	42,55	—
Yi Mu Cao	42,57	—
Ma Huang Gen	42,96	—
Wu Yao	43,22	—
Jiang Huang	43,42	—
Yi Yi Ren	43,57	—
Dan Shen	44,46	—
Zhu Ru	44,80	—
Dan Dou Chi	44,93	—
Qiang Huo	44,94	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gan Cao	45,34	—
He Huan Pi	45,92	—
Shen Qu	46,71	—
Huang Qin	46,87	—
Hou Po	47,17	—
Yin Yang Huo	47,85	—
Yu Jin	48,01	—
Tao Ren	48,79	—
Mao Dong Qing	48,79	—
Wei Ling Xian	49,62	—
Yan Hu Suo	50,02	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Jie Geng* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
61931	61931	0,00	9,53
62366	62366	0,00	8,43
62365	62365	0,00	8,42
61932	61932	0,00	9,06
62247	62247	0,00	3,68
62248	62248	0,00	4,18

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Jin Qian Cao
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	50293-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Jin Qian Cao	1	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Jin Qian Cao* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 39 821 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.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Jin Qian Cao	G151H0847821	62465 [†]	20
PhytoComm	Jin Qian Cao	G151H0847821	62466 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Jin Qian Cao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Jin Qian Cao	g151h0847122	1

- 852 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 515 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 *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	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	0	0	1	852

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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8343 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

[†]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.

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Jin Qian Cao* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Jing Jie	18,12	—
Pu Gong Ying	18,37	—
Wu Jia Pi	22,17	—
Du Zhong	23,45	—
Sha Ren	27,00	—
Sang Ji Sheng	28,13	—
Dan Zhu Ye	28,41	—
Gou Teng	28,53	—
Yin Yang Huo	30,56	—
Huang Lian	30,91	—
Yin Chen Hao	31,99	—
Ge Gen	32,90	—
Xuan Shen	33,01	—
Xian He Cao	33,62	—
(Sheng) Di Huang	34,13	—
Nü Zhen Zi	35,00	—
Dan Shen	35,19	—
Qing Hao	36,37	—
Hong Jing Tian	36,54	—
Yu Xing Cao	37,13	—
Xu Duan	37,68	—
Ye Jiao Teng	38,01	—
Sang Bai Pi	38,06	—
He Shou Wu	39,91	—
Bu Gu Zhi	43,40	—
Zhi Shi	43,81	—
Gu Sui Bu	46,15	—
Qiang Huo	46,25	—
Hua Shi	48,36	—
Huang Bo	48,58	—
Ma Bian Cao	49,87	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Jin Qian Cao* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand*

zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62466	62466	0,00	18,12
62465	62465	0,00	18,25

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Jin Yin Hua
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60350-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Jin Yin Hua	1	0	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Jin Yin Hua* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	G145HS311SK1	62577	40	beim Lieferant
PhytoComm	Jin Yin Hua	G145HS311SK1	62578	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 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.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Jin Yin Hua	G145HS311SK1	62577 [†]	20
PhytoComm	Jin Yin Hua	G145HS311SK1	62578 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Jin Yin Hua*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 853 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 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 *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	25 721
Typ B	2	40	0	13 125
Typ C	0	0	0	853

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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	99,9903 % (> 99,9615 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8323 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

[†]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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Jin Yin Hua* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Jiao Gu Lan	8,75	—
Mu Dan Pi	10,77	—
Shan Yu Rou	11,00	—
Chuan Xiong	11,36	—
Pi Pa Ye	11,65	—
Lian Qiao	11,77	—
Fu Zi	11,79	—
Gua Lou	12,20	—
Cang Zhu	12,36	—
Yan Hu Suo	12,55	—
Hou Po	12,96	—
Gou Qi Zi	13,35	—
Fang Ji	13,72	—
Wu Wei Zi	14,07	—
Shan Yao	14,34	—
Ren Dong Teng	15,37	—
Bai Bian Dou	15,47	—
Zhi Ke	16,76	—
Yuan Zhi	17,09	—
Bai Shao Yao	17,29	—
Qing Pi	17,31	—
San Qi	17,33	—
Hong Jing Tian	17,61	—
Chen Pi	17,99	—
Dan Shen	18,06	—
Ji Li	18,44	—
Ma Huang	18,61	—
Zi Hua Di Ding	18,67	—
Bai Zhu	18,80	—
Zhe Bei Mu	18,90	—
Dang Gui	19,09	—
Chai Hu	19,64	—
Chuang Mu Xiang	20,44	—
Dang Shen	20,66	—
Bai Zi Ren	21,10	—
Tai Zi Shen	21,37	—
Suan Zao Ren	21,59	—
Ye Jiao Teng	21,59	—
He Huan Pi	21,80	—
Yin Yang Huo	21,81	—
Yu Zhu	22,48	—
Mao Dong Qing	23,47	—
Huo Ma Ren	23,78	—
Ji Xue Teng	24,14	—
Lian Zi	24,19	—
Tian Hua Fen	24,95	—
Qiang Huo	25,21	—
Shen Qu	25,37	—
Bai Xian Pi	25,67	—
Gan Cao	25,72	—
Tao Ren	25,83	—
Tu Fu Ling	25,98	—
Di Gu Pi	26,34	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dang Gui Wei	27,01	—
Huang Qin	27,34	—
Dan Dou Chi	27,66	—
Zhi Mu	28,68	—
Du Zhong	29,26	—
Ling Zhi	29,53	—
Gou Teng	29,77	—
Che Qian Zi	30,07	—
Sheng Jiang	30,54	—
Huang Lian	30,71	—
Ban Xia (Jiang)	30,96	—
Sang Ye	32,13	—
Cang Er Zi	32,47	—
Fu Xiao Mai	32,70	—
Yu Jin	32,73	—
Gui Zhi	32,83	—
Hong Hua	33,14	—
Fu Ling	33,77	—
Chi Shao (Yao)	33,87	—
Long Yan Rou	34,00	—
Ci Wu Jia	34,16	—
Da Zao	34,35	—
Rou Gui	36,18	—
Huang Bai	36,32	—
Sang Zhi	36,55	—
Yi Yi Ren	37,17	—
Zhu Ru	38,23	—
Ze Xie	39,59	—
Mang Xiao	40,74	—
Bai Mao Gen	43,06	—
Yi Mu Cao	43,28	—
San Leng	43,37	—
Jie Geng	45,94	—
Ma Huang Gen	46,73	—
Pu Gong Ying	47,16	—
(Shi) Chang Pu	47,36	—
Xi Xian Cao	48,24	—
Zi Wan	49,18	—
Chuan Lian Zi	49,24	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Jin Yin Hua* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62577	62577	0,00	8,91
62578	62578	0,00	8,75

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Jing Jie
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60088-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Jing Jie	2	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Jing Jie* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	G221H1038822	62497	40	beim Lieferant
PhytoComm	Jing Jie	G221H1038822	62498	40	beim Lieferant
PhytoComm	Jing Jie	G221H1038823	62751	40	beim Lieferant
PhytoComm	Jing Jie	G221H1038823	62752	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Jing Jie*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Jing Jie*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Jing Jie	G221H1038822	62497 [†]	20
PhytoComm	Jing Jie	G221H1038822	62498 [†]	20
PhytoComm	Jing Jie	G221H1038823	62751 [†]	20
PhytoComm	Jing Jie	G221H1038823	62752 [†]	20

- 13087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Jing Jie	G221H1038221	1
Phytocomm	Jing Jie	g221h1038221	1

- 851 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 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	160	0	25 641
Typ B	0	80	0	13 087
Typ C	0	0	2	851

Die Substanz/Substanzgruppe *Jing Jie* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9422 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8279 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Jing Jie* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Du Zhong	8,45	—
Dan Zhu Ye	8,48	—
Yin Chen Hao	10,35	—
Sang Bai Pi	14,16	—
Bu Gu Zhi	16,68	—
He Shou Wu	16,99	—
Sha Ren	18,29	—
Jin Qian Cao	18,37	—
Xu Duan	18,39	—
Wu Jia Pi	18,84	—
Sang Ji Sheng	18,98	—
Nü Zhen Zi	21,89	—
Ma Bian Cao	21,92	—
Xian He Cao	23,37	—
(Sheng) Di Huang	26,75	—
Gu Sui Bu	26,83	—
Yin Yang Huo	27,62	—
Pu Gong Ying	28,84	—
Yi Mu Cao	30,75	—
Yu Xing Cao	31,19	—
Gou Teng	31,71	—
Ge Gen	31,82	—
Wu Zhu Yu	35,87	—
He Huan Pi	36,94	—
Gui Zhi	37,47	—
Xuan Shen	37,96	—
Dan Shen	38,65	—
Huang Lian	39,20	—
Qiang Huo	39,41	—
Qing Hao	40,68	—
Hong Jing Tian	40,93	—
Yu Jin	41,81	—
Huang Bo	42,69	—
Zhi Shi	43,06	—
Hou Po	43,87	—
Fang Feng	44,85	—
Fu Zi	45,14	—
Mang Xiao	47,27	—
Hua Shi	48,40	—
Chen Pi	48,60	—
Hu Zhang	50,75	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Jing Jie* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62751	62751	0,00	8,48
62752	62752	0,00	8,63
62497	62497	0,00	8,45
62498	62498	0,00	8,71

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ju Hua**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 10002256-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Ju Hua	1	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ju Hua* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	G064H1231822	62775	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ju Hua	G064H1231822	62776	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 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.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Ju Hua	G064H1231822	62775†	20
PhytoComm	Ju Hua	G064H1231822	62776†	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ju Hua*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Ju Hua	G064H1231421	2
PhytoComm	Ju Hua	G064H1231421	1
PhytoComm	Ju Hua	G064H1231521	1

- 849 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 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 *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	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	2	0	4	847

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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,8560 % (> 99,2683 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ju Hua* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zi Wan	15,58	—
Gou Qi Zi	16,71	—
Fang Feng	16,86	—
She Gan	16,96	—
Lian Qiao	17,02	—
Du Huo	18,67	—
Hou Po	18,79	—
Chai Hu	19,16	—
Hong Jing Tian	20,37	—
(Shi) Chang Pu	20,65	—
Wu Yao	21,53	—
Lu Gen	21,86	—
Qing Pi	21,96	—
Yi Mu Cao	22,18	—
Cang Zhu	23,04	—
Gui Zhi	23,53	—
Dang Gui	23,98	—
Xiang Fu	24,49	—
Chen Pi	24,78	—
Dang Gui Wei	25,10	—
Bai Mao Gen	25,48	—
Wei Ling Xian	25,86	—
Zhi Mu	26,16	—
Gua Lou	26,36	—
Huang Qi	28,17	—
Mu Dan Pi	28,22	—
Gu Sui Bu	28,37	—
Xie Bai	28,66	—
He Huan Pi	28,94	—
Ze Xie	29,66	—
Qiang Huo	30,16	—
He Shou Wu	30,37	—
Chuan Xiong	31,35	—
Wu Zhu Yu	32,02	—
Chi Shao (Yao)	32,23	—
Xu Duan	32,77	—
Huang Bo	32,88	—
Huang Jing	32,93	—
San Leng	33,10	—
Sha Ren	33,39	—
Mang Xiao	33,89	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ma Bian Cao	34,22	—
Ku Shen	34,58	—
Gan Jiang	35,56	—
Jiang Huang	36,49	—
Dan Shen	36,64	—
Ji Li	36,90	—
Xian He Cao	38,17	—
Yin Chen Hao	38,99	—
Sang Ji Sheng	39,18	—
Sang Zhi	39,79	—
Ge Gen	40,18	—
(Huai) Niu Xi	40,71	—
Cang Er Zi	40,75	—
Fu Zi	41,09	—
Di Gu Pi	42,06	—
Nü Zhen Zi	42,12	—
Yu Jin	42,32	—
Zhi Zi	42,69	—
Ba Ji Tian	43,15	—
Dang Shen	43,64	—
Jie Geng	43,76	—
Yuan Zhi	44,05	—
Huo Ma Ren	44,16	—
Niu Bang Zi	44,17	—
E Zhu	44,45	—
Xin Yi	44,51	—
Wu Wei Zi	44,59	—
Yin Yang Huo	44,68	—
Sang Bai Pi	45,11	—
Zhi Ke	45,58	—
Shan Yao	46,04	—
Gan Cao	46,47	—
Zhi Shi	46,70	—
Hu Zhang	47,02	—
Long Dan (Cao)	47,02	—
Tu Fu Ling	47,41	—
(Bai) Dou Kou	48,84	—
Pu Gong Ying	49,33	—
Mu Gua	49,71	—
Huang Lian	49,87	—
Bai Shao Yao	50,15	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ju Hua* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62775	62775	0,00	15,58
62776	62776	0,00	16,28

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Jue Ming Zi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	10002262-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Jue Ming Zi; Cassiae torae semen

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Jue Ming 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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Jue Ming Zi	1	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Jue Ming Zi* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Jue Ming Zi* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Jue Ming Zi	G059H1097921	62773	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Jue Ming Zi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 25 761 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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.

- 79 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Jue Ming Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Jue Ming Zi	G059H1097921	62773 [†]	20
PhytoComm	Jue Ming Zi	G059H1097921	62774	59

- 13 088 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren

wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Jue Ming Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Jue Ming Zi	G059H1097221	1
PhytoComm	Jue Ming Zi	G059H1097221	3

- 849 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 515 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 *Jue Ming Zi* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Jue Ming 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	40	0	25 761
Typ B	0	79	0	13 088
Typ C	0	0	4	849

Die Substanz/Substanzgruppe *Jue Ming 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 % (> 99,9705 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9422 %)	100,0000 % (> 92,4051 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8246 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

[†]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.

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Jue Ming Zi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Shu Di (Huang)	14,23	—
Ai Ye	20,89	—
(Sheng) Di Huang	26,61	—
Yu Xing Cao	29,22	—
Guang Huo Xiang	33,92	—
Hua Shi	42,44	—
Pu Gong Ying	45,00	—
Jing Jie	52,87	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Jue Ming Zi* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62773	62773	0,00	14,23

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ku Shen**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 60112-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Ku Shen	1	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ku Shen* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	G233H0908822	62499	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ku Shen	G233H0908822	62500	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ku Shen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Ku Shen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Ku Shen	G233H0908822	62499 [†]	20
PhytoComm	Ku Shen	G233H0908822	62500 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Charge-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Ku Shen	G233H0908121	1
Phytocomm	Ku Shen	h0908121	1

- 851 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 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	80	0	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	1	0	2	850

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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,8450 % (> 99,2589 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

[†]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.

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ku Shen* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Wei Ling Xian	14,10	—
Zhi Zi	14,72	—
(Shi) Chang Pu	18,16	—
Gua Lou	18,55	—
Cang Er Zi	20,77	—
Huo Ma Ren	21,02	—
Ze Xie	22,49	—
Niu Bang Zi	22,58	—
Yi Mu Cao	23,35	—
Xiang Fu	24,15	—
(Huai) Niu Xi	24,35	—
Zi Wan	25,81	—
She Gan	27,14	—
Di Gu Pi	28,13	—
Qing Pi	28,29	—
Gan Cao	29,17	—
Sang Zhi	30,01	—
Lian Qiao	30,04	—
Shan Yao	30,50	—
Tian Hua Fen	32,07	—
Gan Jiang	32,16	—
Shen Qu	32,40	—
Huang Bo	32,48	—
Nü Zhen Zi	32,58	—
Dong Gua Zi	32,59	—
Huang Qi	33,80	—
Dang Gui Wei	34,09	—
Gui Zhi	34,66	—
Jiang Huang	34,88	—
Yuan Zhi	35,42	—
Wu Wei Zi	36,08	—
Mang Xiao	36,29	—
Jin Yin Hua	37,00	—
Wu Yao	37,24	—
Zhi Ke	37,25	—
Chi Shao (Yao)	38,11	—
Mu Gua	39,10	—
Xu Duan	39,22	—
Xie Bai	39,66	—
(Bai) Dou Kou	40,01	—
Gou Qi Zi	40,30	—
Wu Mei	40,70	—
Mu Dan Pi	40,81	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Qiang Huo	41,10	—
Fu Zi	41,31	—
Bai Mao Gen	42,00	—
Chuan Xiong	42,63	—
Zhi Mu	43,97	—
Jie Geng	44,18	—
Ma Bian Cao	44,21	—
Pu Gong Ying	45,01	—
Dang Shen	45,56	—
Shan Yu Rou	46,72	—
San Leng	46,82	—
Sha Ren	46,98	—
Zi Su Zi	47,03	—
Bu Gu Zhi	47,41	—
Du Huo	48,02	—
Hou Po	48,41	—
Fang Feng	48,99	—
Chai Hu	49,89	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ku Shen* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	14,10
62500	62500	0,00	14,72

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Lai Fu Zi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60067-2020-03-11
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 *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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Lai Fu Zi	1	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Lai Fu Zi* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 39 821 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.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Lai Fu Zi	G209H1220821	62491 [†]	20
PhytoComm	Lai Fu Zi	G209H1220821	62492 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lai Fu Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Herbasin	Lai Fu Zi	g209h1220321	1
Phytocomm	Lai Fu Zi	G209H1220221	1
Phytocomm	Lai Fu Zi	G209H1220321	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 *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	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	0	0	3	850

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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8257 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Lai Fu Zi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
San Qi	13,40	—
Sheng Jiang	21,15	—
Jie Geng	21,81	—
Di Gu Pi	23,16	—
Mai Men Dong	24,17	—
Sang Zhi	25,45	—
Bai Zhu	25,52	—
Bai Bian Dou	25,85	—
Zhi Mu	26,60	—
Mo Yao	26,74	—
Mang Xiao	26,79	—
Tian Hua Fen	27,09	—
Bai He	27,16	—
Chuan Lian Zi	27,76	—
Gou Qi Zi	29,07	—
She Gan	29,31	—
Qing Pi	29,76	—
Dang Shen	31,43	—
Chai Hu	31,46	—
Long Dan (Cao)	31,72	—
Mu Gua	32,65	—
Dang Gui Wei	35,06	—
Cang Er Zi	35,68	—
Cang Zhu	36,29	—
Du Huo	37,59	—
Mu Dan Pi	37,75	—
Gan Jiang	37,94	—
Ban Xia (Jiang)	37,95	—
Shan Yao	38,34	—
Chuan Xiong	38,81	—
Zi Su Zi	39,13	—
E Zhu	39,27	—
Gui Zhi	39,57	—
Bai Xian Pi	40,20	—
Jiang Huang	40,42	—
San Leng	41,12	—
Dang Gui	41,42	—
Huang Qi	41,50	—
Mai Ya	41,54	—
Ji Li	41,59	—
Lian Zi	42,01	—
Xie Bai	42,84	—
Qiang Huo	43,81	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Qin Jiao	43,91	—
Tu Fu Ling	44,19	—
Rou Gui	44,29	—
Fu Ling	44,51	—
Da Zao	45,41	—
Gua Lou	46,33	—
Yan Hu Suo	46,80	—
Ba Ji Tian	46,89	—
(Shi) Chang Pu	47,54	—
Yi Yi Ren	47,88	—
Ku Shen	47,93	—
Xiang Fu	48,16	—
Zi Wan	48,26	—
Huo Ma Ren	49,15	—
Fang Feng	49,28	—
Bai Shao Yao	49,40	—
Tian Men Dong	49,57	—
Zhu Ru	49,60	—
Yuan Zhi	50,07	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Lai Fu Zi* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62492	62492	0,00	13,40
62491	62491	0,00	14,36

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Lian Qiao**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 60146-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Lian Qiao	3	0	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Lian Qiao* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Lian Qiao	G105HS252RW1	62685	40	beim Lieferant
PhytoComm	Lian Qiao	G105HS252RW1	62686	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lian Qiao*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 561 Spektren aus insgesamt 316 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Lian Qiao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Lian Qiao	G105H1132721	62231 [†]	20
PhytoComm	Lian Qiao	G105H1132721	62232 [†]	20
PhytoComm	Lian Qiao	G105H1132821	62337 [†]	20
PhytoComm	Lian Qiao	G105H1132821	62338 [†]	20
PhytoComm	Lian Qiao	G105HS252RW1	62685 [†]	20
PhytoComm	Lian Qiao	G105HS252RW1	62686 [†]	20

- 13 047 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Lian Qiao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Lian Qiao	G105H1132221	1
Phytocomm	Lian Qiao	G105H1132521	1
PhytoComm	Lian Qiao	G105H1132321	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 *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	239	1	25 561
Typ B	1	119	1	13 046
Typ C	0	0	3	850

[†]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 *Lian Qiao* 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 % (> 99,9701 %)	99,5833 % (> 98,3333 %)
Typ B	99,9952 % (> 99,9662 %)	99,1667 % (> 96,6667 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8257 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Lian Qiao* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Bian Dou	5,04	—
Yuan Zhi	6,13	—
Shan Yao	6,44	—
Ji Li	6,46	—
Bai Zi Ren	8,92	—
Lian Zi	10,34	—
Zi Wan	10,73	—
Suan Zao Ren	11,17	—
Pi Pa Ye	11,26	—
Ban Xia (Jiang)	11,30	—
Jiao Gu Lan	11,64	—
Chuan Xiong	12,31	—
Shen Qu	12,45	—
Mao Dong Qing	13,18	—
Cang Zhu	13,24	—
Ling Zhi	13,40	—
Fu Zi	13,52	—
Hou Po	14,35	—
San Qi	14,57	—
Jin Yin Hua	14,95	—
Huo Ma Ren	15,28	—
Dan Shen	15,85	—
Ren Dong Teng	16,05	—
Gua Lou	16,84	—
Bai Shao Yao	17,02	—
Chen Pi	17,28	—
Chai Hu	17,57	—
Fu Xiao Mai	17,73	—
Niu Bang Zi	17,87	—
Wu Wei Zi	18,28	—
Zhe Bei Mu	18,30	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tai Zi Shen	18,72	—
Tu Fu Ling	18,72	—
Fu Ling	18,83	—
Ze Xie	18,86	—
Sheng Jiang	19,05	—
Rou Gui	19,29	—
Fang Ji	19,38	—
Mu Dan Pi	19,74	—
Shan Yu Rou	20,06	—
Tian Hua Fen	20,67	—
He Huan Pi	20,75	—
Dang Shen	20,85	—
Gou Qi Zi	21,38	—
Gui Zhi	21,69	—
Di Gu Pi	21,71	—
Bai Xian Pi	21,77	—
Yu Zhu	22,13	—
Yan Hu Suo	22,52	—
Dan Dou Chi	22,73	—
Yu Jin	23,15	—
Chi Shao (Yao)	23,51	—
Dang Gui	23,80	—
Zhu Ru	24,24	—
Qing Pi	24,47	—
Chuang Mu Xiang	24,90	—
Yin Yang Huo	25,20	—
Gou Teng	25,29	—
Ye Jiao Teng	25,56	—
Hong Jing Tian	25,89	—
Ji Xue Teng	26,02	—
Tao Ren	27,07	—
Che Qian Zi	27,08	—
Dang Gui Wei	27,35	—
She Gan	27,74	—
Zhi Ke	27,96	—
(Huai) Niu Xi	28,09	—
Yi Yi Ren	28,30	—
Xiang Fu	28,36	—
Du Zhong	28,37	—
Ci Wu Jia	28,62	—
Qiang Huo	28,72	—
Gan Cao	28,80	—
(Shi) Chang Pu	29,84	—
Zhi Mu	30,55	—
Zhi Zi	30,68	—
Ma Huang	30,83	—
Wei Ling Xian	31,54	—
Zi Hua Di Ding	31,65	—
Wu Yao	32,06	—
Ku Shen	32,12	—
Da Zao	32,82	—
Bai Zhu	33,49	—
Bai Mao Gen	34,00	—
Huang Qin	34,09	—
San Leng	34,14	—
Ma Huang Gen	34,68	—
Cang Er Zi	34,69	—
Wang Bu Liu Xing	34,99	—
Sang Zhi	35,22	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yi Mu Cao	36,05	—
Huang Lian	36,96	—
Huang Qi	37,47	—
Tian Men Dong	39,39	—
Mang Xiao	39,88	—
Long Yan Rou	40,26	—
Du Huo	41,11	—
Jie Geng	42,28	—
Fo Shou	42,61	—
Ju Hua	44,83	—
Huang Bo	44,88	—
Chuan Lian Zi	45,17	—
Sang Ye	45,37	—
Qin Jiao	45,54	—
Jiang Huang	47,10	—
Huang Bai	47,10	—
Fu Shen	47,48	—
Mu Gua	47,93	—
Zi Su Zi	48,50	—
Nü Zhen Zi	49,73	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Lian Qiao* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62685	62685	0,00	5,72
62338	62338	0,00	17,87
62686	62686	0,00	5,04
62231	62231	0,00	10,73
62337	62337	0,00	17,99
62232	62232	0,00	11,62

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Lian Zi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60248-2020-03-11
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 *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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Lian Zi	2	0	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Lian Zi* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Lian Zi	G171HS312QM1	62198	40	beim Lieferant
PhytoComm	Lian Zi	G171HS312SK1	62567	40	beim Lieferant
PhytoComm	Lian Zi	G171HS312SK1	62568	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lian Zi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Lian Zi	G171HS312QM1	62197 [†]	20
PhytoComm	Lian Zi	G171HS312QM1	62198 [†]	20
PhytoComm	Lian Zi	G171HS312SK1	62567 [†]	20
PhytoComm	Lian Zi	G171HS312SK1	62568 [†]	20

- 13087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Lian Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 853 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 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 *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	0	159	1	25 641
Typ B	6	78	2	13 081
Typ C	0	0	0	853

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	100,0000 % (> 99,9701 %)	99,3750 % (> 97,5000 %)
Typ B	99,9612 % (> 99,9323 %)	97,5000 % (> 93,7500 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8323 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

[†]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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Lian Zi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Bian Dou	4,39	—
Rou Gui	6,51	—
Ban Xia (Jiang)	6,88	—
Gui Zhi	6,89	—
Sheng Jiang	7,07	—
Di Gu Pi	7,13	—
Ji Li	7,67	—
Ling Zhi	8,07	—
He Huan Pi	8,55	—
Tao Ren	9,67	—
Shen Qu	10,63	—
Huo Ma Ren	10,98	—
Ci Wu Jia	11,14	—
Tu Fu Ling	11,18	—
Ren Dong Teng	11,50	—
Bai Shao Yao	11,87	—
Bai Xian Pi	11,93	—
Fo Shou	12,18	—
Fu Xiao Mai	12,32	—
Yuan Zhi	13,02	—
Yi Yi Ren	13,10	—
Bai Zi Ren	13,13	—
Ji Xue Teng	13,42	—
Ye Jiao Teng	13,44	—
Mao Dong Qing	13,75	—
Lian Qiao	13,78	—
Gou Teng	14,04	—
Tai Zi Shen	14,12	—
Zhu Ru	14,41	—
Zhe Bei Mu	14,94	—
Chai Hu	15,00	—
Shan Yao	15,33	—
Fu Ling	15,44	—
Pi Pa Ye	15,73	—
Gua Lou	15,81	—
Chen Pi	15,96	—
Chuan Xiong	16,11	—
Tian Hua Fen	16,29	—
Dan Shen	17,39	—
Fu Zi	17,47	—
Dan Dou Chi	17,64	—
Ma Huang Gen	18,20	—
Yu Jin	18,40	—
Fu Shen	19,38	—
Jiao Gu Lan	20,30	—
Long Yan Rou	20,47	—
Hou Po	20,74	—
San Qi	20,86	—
Tian Men Dong	21,16	—
Cang Zhu	22,13	—
Yu Zhu	22,48	—
Yin Yang Huo	22,88	—
Da Zao	23,13	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Hong Jing Tian	23,41	—
Dang Gui Wei	24,42	—
Che Qian Zi	24,55	—
Suan Zao Ren	25,48	—
Jin Yin Hua	25,66	—
Yan Hu Suo	26,40	—
Ma Huang	26,57	—
Dang Shen	27,42	—
Wang Bu Liu Xing	28,16	—
Fang Ji	28,89	—
Gou Qi Zi	28,91	—
Zhi Mu	29,75	—
Wu Wei Zi	29,94	—
Qiang Huo	30,26	—
Zhi Ke	30,33	—
Dang Gui	31,21	—
Qing Pi	31,31	—
Shan Yu Rou	31,64	—
Mu Dan Pi	34,58	—
Huang Qin	34,96	—
Du Zhong	36,70	—
Mang Xiao	37,00	—
Ze Xie	38,11	—
Sang Zhi	38,18	—
Chuang Mu Xiang	38,33	—
Huang Lian	38,50	—
Chuan Lian Zi	39,35	—
Bai Zhu	39,80	—
Jie Geng	40,79	—
Chi Shao (Yao)	44,13	—
Zi Hua Di Ding	44,56	—
Zi Su Zi	47,66	—
Cang Er Zi	48,69	—
Gan Cao	49,56	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Lian Zi* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62567	62567	0,00	5,15
62568	62568	0,00	4,39
62198	62198	0,00	6,51
62197	62197	0,00	7,10

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ling Zhi**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 60187-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Ling Zhi	1	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ling Zhi* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 39 821 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.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Ling Zhi	G109HS355RP1	62453†	20
PhytoComm	Ling Zhi	G109HS355RP1	62454†	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Ling Zhi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Ling Zhi	g109fb2405321	1
PhytoComm	Ling Zhi	G109F-B2405221	1

- 851 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 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	1	80	0	25 720
Typ B	1	40	0	13 126
Typ C	0	0	2	851

Die Substanz/Substanzgruppe *Ling 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	99,9927 % (> 99,9779 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	99,9927 % (> 99,9640 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8279 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

[†]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.

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ling Zhi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Bian Dou	5,24	—
Ren Dong Teng	5,53	—
Bai Xian Pi	7,19	—
Dan Dou Chi	7,33	—
Yu Jin	7,94	—
Hou Po	8,19	—
Chai Hu	8,60	—
Shen Qu	8,82	—
Lian Zi	9,01	—
Mao Dong Qing	9,18	—
Yuan Zhi	10,08	—
Ji Li	11,23	—
Lian Qiao	11,31	—
Ban Xia (Jiang)	11,61	—
Tu Fu Ling	12,07	—
Yin Yang Huo	13,22	—
Ye Jiao Teng	13,39	—
Shan Yao	14,44	—
Che Qian Zi	14,71	—
He Huan Pi	15,33	—
Yan Hu Suo	15,37	—
Sheng Jiang	15,72	—
Jiao Gu Lan	16,26	—
Dan Shen	16,31	—
Pi Pa Ye	16,48	—
Chuan Xiong	16,67	—
Fu Xiao Mai	16,70	—
Rou Gui	17,01	—
Gou Teng	17,26	—
Huo Ma Ren	17,70	—
Yi Yi Ren	17,98	—
Gui Zhi	18,38	—
Qiang Huo	18,41	—
Fu Zi	18,55	—
Fu Ling	18,81	—
Fang Ji	19,36	—
Tian Hua Fen	19,51	—
Ma Huang Gen	19,72	—
Ji Xue Teng	19,97	—
Qing Pi	20,90	—
Bai Shao Yao	20,91	—
Tao Ren	21,24	—
Du Zhong	21,46	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Jin Yin Hua	21,70	—
Gua Lou	22,51	—
Bai Zi Ren	22,86	—
Tai Zi Shen	23,07	—
Hong Jing Tian	23,24	—
Zhe Bei Mu	23,31	—
Wu Wei Zi	23,76	—
Chen Pi	24,36	—
Ma Huang	24,59	—
Suan Zao Ren	24,92	—
Di Gu Pi	25,01	—
Mu Dan Pi	25,46	—
Cang Zhu	26,16	—
Ci Wu Jia	27,60	—
Zhu Ru	29,35	—
Zi Hua Di Ding	29,90	—
Zhi Ke	29,98	—
Wang Bu Liu Xing	30,96	—
Huang Lian	31,04	—
San Qi	31,43	—
Gou Qi Zi	32,61	—
Yu Zhu	32,62	—
Da Zao	35,31	—
Long Yan Rou	35,53	—
Fu Shen	35,66	—
Dang Gui	36,57	—
Tian Men Dong	36,63	—
Mang Xiao	37,43	—
Huang Bai	37,44	—
Dang Gui Wei	37,82	—
Dang Shen	38,18	—
Fo Shou	38,18	—
Shan Yu Rou	38,22	—
Chuang Mu Xiang	38,83	—
Huang Qin	41,58	—
Sang Zhi	41,60	—
Ze Xie	43,12	—
Zhi Mu	44,00	—
Jie Geng	45,94	—
Chi Shao (Yao)	46,33	—
Cang Er Zi	46,54	—
Bai Zhu	46,92	—
Pu Gong Ying	47,15	—
Zi Su Zi	48,48	—
Ban Zhi Lian	49,38	—
Xi Xian Cao	49,66	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ling Zhi* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand*

zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62454	62454	0,00	5,53
62453	62453	0,00	5,24

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Long Dan (Cao)**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 60227-2020-03-11
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Long Dan (Cao); Gentianae longdancao 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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Long Dan (Cao)	2	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Long Dan (Cao)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 39 821 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.
- 25 640 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 13 087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Long Dan (Cao)	g112h1705022	1
Phytocomm	Long Dan (Cao)	G112H1705321	3

- 849 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 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	25 640
Typ B	0	80	0	13 087
Typ C	0	0	4	849

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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 96,2733 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9422 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8246 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Long Dan (Cao)* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chuan Xiong	9,54	—
Dang Gui	10,53	—
Dang Gui Wei	13,80	—
Du Huo	14,82	—
Zhi Mu	15,00	—
Bai He	15,08	—
Sang Zhi	15,65	—
Ba Ji Tian	16,10	—
Gou Qi Zi	16,35	—
Di Gu Pi	16,44	—
Jie Geng	17,22	—
Mu Dan Pi	17,64	—
Gui Zhi	18,52	—
She Gan	18,65	—
Mai Ya	18,79	—
Da Zao	19,44	—
San Leng	19,95	—
Mai Men Dong	20,08	—
Chai Hu	20,13	—
Chuan Lian Zi	20,75	—
Mang Xiao	21,22	—
Bai Mao Gen	21,28	—
(Huai) Niu Xi	21,28	—
Fang Feng	21,56	—
Huang Qi	22,75	—
Gan Jiang	23,43	—
Lai Fu Zi	23,46	—
Lu Gen	23,51	—
Bai Shao Yao	24,22	—
Qin Jiao	24,58	—
E Zhu	24,85	—
San Qi	25,40	—
Mu Gua	25,50	—
Sha Shen (Bei)	26,24	—
Chen Pi	26,80	—
Dang Shen	26,97	—
Hou Po	26,99	—
Ji Li	27,67	—
Gua Lou	27,86	—
Bai Bian Dou	27,90	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Cang Zhu	28,15	—
Zi Wan	28,47	—
Bai Zhu	28,92	—
Mo Yao	30,27	—
Xian He Cao	32,06	—
Tu Fu Ling	33,54	—
He Huan Pi	34,60	—
Lian Qiao	34,78	—
Sheng Jiang	34,92	—
Xie Bai	34,94	—
Jiang Huang	36,30	—
Hong Jing Tian	36,40	—
Tian Hua Fen	36,41	—
Qing Pi	36,61	—
(Shi) Chang Pu	36,75	—
Zhu Ling	38,38	—
Yan Hu Suo	38,81	—
Ju Hua	40,06	—
Yuan Zhi	40,08	—
Sha Ren	40,12	—
Zi Su Zi	40,44	—
Wu Yao	40,81	—
Yu Jin	41,01	—
Huo Ma Ren	41,32	—
Cang Er Zi	43,82	—
Yi Mu Cao	45,87	—
Zhi Ke	46,33	—
Shan Yao	46,39	—
Ku Shen	47,67	—
Ban Zhi Lian	48,15	—
Chi Shao (Yao)	48,69	—
Xiang Fu	49,25	—
Ban Xia (Jiang)	49,81	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Long Dan (Cao)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62123	62123	0,00	9,54
62532	62532	0,00	14,21
62531	62531	0,00	14,15
62124	62124	0,00	10,16

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe

mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Long Yan Rou**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 60463-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Long Yan Rou	2	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Long Yan Rou* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	G144HS324RN1	62267	40	beim Lieferant
PhytoComm	Long Yan Rou	G144HS324RN1	62268	40	beim Lieferant
PhytoComm	Long Yan Rou	G144HS324SQ1	62727	40	beim Lieferant
PhytoComm	Long Yan Rou	G144HS324SQ1	62728	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 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.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Long Yan Rou	G144HS324RN1	62267 [†]	20
PhytoComm	Long Yan Rou	G144HS324RN1	62268 [†]	20
PhytoComm	Long Yan Rou	G144HS324SQ1	62727 [†]	20
PhytoComm	Long Yan Rou	G144HS324SQ1	62728 [†]	20

- 13 087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Long Yan Rou*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Long Yan Rou	G144H1708221	1

- 852 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 515 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	25 641
Typ B	0	80	0	13 087
Typ C	0	0	1	852

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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9422 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8343 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Long Yan Rou* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chen Pi	7,04	—
Da Zao	10,12	—
Yu Zhu	11,64	—
Gou Qi Zi	11,80	—
Zhi Mu	11,92	—
Gua Lou	12,34	—
Dang Shen	14,77	—
Fo Shou	15,33	—
Ye Jiao Teng	16,42	—
Dang Gui Wei	16,95	—
Di Gu Pi	17,68	—
Tian Men Dong	17,74	—
Chuan Xiong	18,15	—
Bai Shao Yao	18,16	—
Ma Huang	18,28	—
Zhe Bei Mu	18,57	—
Tao Ren	18,98	—
Jie Geng	19,16	—
Cang Zhu	19,56	—
Bai Zhu	20,58	—
Yuan Zhi	20,88	—
Gou Teng	21,37	—
San Qi	21,72	—
Tai Zi Shen	22,04	—
Hong Jing Tian	22,46	—
Chuang Mu Xiang	22,49	—
Tu Fu Ling	22,61	—
Rou Gui	23,01	—
Dang Gui	23,54	—
Zhi Ke	23,67	—
He Huan Pi	23,74	—
Pi Pa Ye	24,05	—
Shen Qu	24,14	—
Gui Zhi	24,28	—
Dan Shen	24,51	—
Ban Xia (Jiang)	24,62	—
Ji Xue Teng	25,15	—
Yin Yang Huo	25,38	—
Ren Dong Teng	25,61	—
Ci Wu Jia	25,64	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Lian Qiao	25,68	—
Fu Shen	25,69	—
Lian Zi	26,29	—
Huang Qin	26,40	—
Bai Xian Pi	26,57	—
Shan Yu Rou	26,77	—
Jin Yin Hua	26,96	—
Ze Xie	27,10	—
Gan Cao	27,43	—
Fu Xiao Mai	28,56	—
Shan Yao	28,57	—
Sheng Jiang	28,61	—
Sang Zhi	29,07	—
Ji Li	29,11	—
Bai Bian Dou	29,18	—
San Leng	29,46	—
Ma Huang Gen	29,90	—
Bai Zi Ren	30,13	—
Huo Ma Ren	30,25	—
Jiao Gu Lan	30,34	—
Hou Po	31,22	—
Fu Ling	31,40	—
Fu Zi	31,62	—
Wu Wei Zi	32,49	—
Yi Yi Ren	32,98	—
Huang Qi	33,27	—
Chi Shao (Yao)	33,90	—
Ling Zhi	34,53	—
Dan Dou Chi	34,69	—
Yan Hu Suo	34,84	—
Mai Men Dong	34,85	—
Mao Dong Qing	34,90	—
Zi Hua Di Ding	35,79	—
Chai Hu	36,40	—
Tian Hua Fen	36,65	—
Mu Dan Pi	36,82	—
Zhu Ru	37,93	—
Mang Xiao	39,01	—
Fang Ji	40,18	—
Che Qian Zi	40,55	—
Yu Jin	40,63	—
Huang Lian	42,86	—
Chuan Lian Zi	43,85	—
Suan Zao Ren	44,96	—
Lu Gen	45,20	—
Qiang Huo	45,36	—
Bai He	46,61	—
Mu Gua	47,97	—
Qing Pi	48,00	—
(Shi) Chang Pu	49,16	—
Cang Er Zi	49,36	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Long Yan Rou* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62727	62727	0,00	7,22
62267	62267	0,00	13,89
62268	62268	0,00	12,95
62728	62728	0,00	7,04

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Lu Gen
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60259-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Lu Gen	1	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Lu Gen* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 39 821 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.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Lu Gen	G189H2014821	62485†	20
PhytoComm	Lu Gen	G189H2014821	62486†	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Lu Gen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Lu Gen	G189H2014221	1
Phytocomm	Lu Gen	G189H2014521	1
PhytoComm	Lu Gen	G189H2014521	2

- 849 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 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 *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	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	0	0	4	849

Die Substanz/Substanzgruppe *Lu 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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8246 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

[†]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.

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Lu Gen* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Du Huo	7,75	—
Dang Gui	10,16	—
Gui Zhi	12,63	—
Dang Gui Wei	13,24	—
Chai Hu	14,25	—
Mu Dan Pi	15,02	—
(Shi) Chang Pu	15,51	—
She Gan	15,53	—
Wu Yao	15,97	—
Gou Qi Zi	16,37	—
Bai Mao Gen	16,72	—
Hou Po	16,86	—
Chuan Xiong	16,88	—
Fang Feng	17,33	—
San Leng	18,27	—
Ba Ji Tian	18,75	—
Zi Wan	19,06	—
Ji Li	19,40	—
Sang Zhi	20,47	—
Yi Mu Cao	20,80	—
Zhi Mu	20,91	—
Ju Hua	21,19	—
Xiang Fu	21,47	—
Gan Jiang	21,52	—
Chen Pi	22,02	—
Cang Zhu	22,37	—
Long Dan (Cao)	22,89	—
Gua Lou	23,12	—
Lian Qiao	23,44	—
Di Gu Pi	24,33	—
Hong Jing Tian	24,46	—
Qing Pi	24,75	—
Huang Qi	25,27	—
Xian He Cao	25,31	—
Tu Fu Ling	25,78	—
He Huan Pi	26,37	—
Jiang Huang	26,68	—
E Zhu	26,69	—
Sha Ren	28,59	—
Tian Hua Fen	28,63	—
Mang Xiao	28,64	—
(Huai) Niu Xi	28,85	—
Xie Bai	29,76	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chuan Lian Zi	30,41	—
Bai Shao Yao	30,43	—
Jie Geng	31,99	—
Yu Jin	33,23	—
Zhi Ke	33,70	—
Dang Shen	33,74	—
Zi Su Zi	34,19	—
Huo Ma Ren	34,75	—
He Shou Wu	35,17	—
Shan Yao	35,29	—
(Bai) Dou Kou	35,39	—
Bai Zhu	35,45	—
Yan Hu Suo	35,83	—
Qiang Huo	36,40	—
Huang Jing	36,70	—
Ma Bian Cao	36,96	—
Gu Sui Bu	37,40	—
Lai Fu Zi	38,56	—
Sang Ji Sheng	38,90	—
Sha Shen (Bei)	39,01	—
Ku Shen	39,76	—
Ge Gen	39,97	—
Sheng Jiang	40,34	—
Chi Shao (Yao)	41,05	—
Fu Zi	41,12	—
Xu Duan	41,12	—
Ze Xie	41,40	—
Mu Gua	41,40	—
Dan Shen	42,05	—
Huang Lian	42,14	—
Huang Bo	42,31	—
Cang Er Zi	42,93	—
Sang Bai Pi	43,01	—
Bai He	43,11	—
Niu Bang Zi	43,39	—
Xin Yi	43,54	—
Yuan Zhi	43,57	—
Wei Ling Xian	43,65	—
Wu Wei Zi	43,69	—
Qin Jiao	44,06	—
Yin Yang Huo	45,25	—
Da Zao	45,69	—
Wu Zhu Yu	46,25	—
Pu Gong Ying	46,97	—
Ji Xue Teng	48,04	—
Jin Yin Hua	48,50	—
Lian Zi	48,82	—
Yin Chen Hao	48,93	—
Nü Zhen Zi	48,93	—
Zhi Shi	49,55	—
San Qi	49,56	—
Du Zhong	49,89	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Lu Gen* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62486	62486	0,00	7,75
62485	62485	0,00	8,09

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ma Bian Cao**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 60479-2020-03-11
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Ma Bian Cao; Verbenae officinalis herba

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ma Bian 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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Ma Bian Cao	1	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ma Bian Cao* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 Bian Cao* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Ma Bian Cao	G248H1085823	62591	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ma Bian Cao	G248H1085823	62592	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ma Bian Cao*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 Bian Cao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Ma Bian Cao	G248H1085823	62591 [†]	20
PhytoComm	Ma Bian Cao	G248H1085823	62592 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ma Bian Cao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Ma Bian Cao	G248H1085221	1

- 852 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 515 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 *Ma Bian Cao* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ma Bian 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	2	80	0	25 719
Typ B	2	37	3	13 125
Typ C	0	0	1	852

Die Substanz/Substanzgruppe *Ma Bian 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	99,9927 % (> 99,9779 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	99,9855 % (> 99,9567 %)	92,5000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8343 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

[†]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.

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ma Bian Cao* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dan Zhu Ye	4,70	—
Bu Gu Zhi	6,04	—
Gu Sui Bu	14,08	—
Yin Chen Hao	14,20	—
He Shou Wu	14,88	—
Xu Duan	15,92	—
Sha Ren	16,38	—
He Huan Pi	16,59	—
Sang Bai Pi	16,82	—
Xian He Cao	18,92	—
Gui Zhi	19,13	—
Wu Zhu Yu	20,38	—
Jing Jie	21,45	—
Yin Yang Huo	21,69	—
Yi Mu Cao	22,61	—
Sang Ji Sheng	23,69	—
Du Zhong	24,62	—
Dan Shen	24,65	—
Yu Jin	25,40	—
Nü Zhen Zi	25,64	—
Fu Zi	28,11	—
Qiang Huo	28,48	—
Chen Pi	28,94	—
Huang Bo	29,92	—
Gou Teng	30,32	—
Jin Qian Cao	31,15	—
(Sheng) Di Huang	34,22	—
Zhi Shi	34,28	—
Jiang Huang	35,23	—
Hou Po	35,67	—
Fang Feng	35,74	—
Bai Hua She She Cao	36,75	—
Sang Ye	36,92	—
Hu Zhang	37,10	—
Xia Ku Cao	37,59	—
Hong Jing Tian	40,11	—
Wu Yao	40,36	—
Ge Gen	40,53	—
Ji Li	40,98	—
Mang Xiao	41,47	—
Pu Gong Ying	41,95	—
Wu Jia Pi	42,25	—
Han Lian Cao	42,71	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
(Bai) Dou Kou	44,08	—
Xin Yi	44,71	—
Huang Lian	45,03	—
Xiang Fu	46,72	—
Xuan Shen	48,53	—
Shan Yao	49,05	—
Cang Er Zi	49,32	—
Ju Hua	49,38	—
Hua Shi	49,79	—
Xi Xian Cao	50,03	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ma Bian Cao* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62592	62592	0,00	4,93
62591	62591	0,00	4,70

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ma Huang**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 50283-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Ma Huang	3	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ma Huang* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	G097H1101623	62147	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ma Huang	G097H1101623	62148	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ma Huang	G097HS255RT1	62681	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ma Huang	G097HS255RT1	62682	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ma Huang	G097HS255SL1	62693	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ma Huang	G097HS255SL1	62694	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ma Huang*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 561 Spektren aus insgesamt 316 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Ma Huang*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Ma Huang	G097H1101623	62147 [†]	20
PhytoComm	Ma Huang	G097H1101623	62148 [†]	20
PhytoComm	Ma Huang	G097HS255RT1	62681 [†]	20
PhytoComm	Ma Huang	G097HS255RT1	62682 [†]	20
PhytoComm	Ma Huang	G097HS255SL1	62693 [†]	20
PhytoComm	Ma Huang	G097HS255SL1	62694 [†]	20

- 13 047 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ma Huang*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Ma Huang	G097H1101522	2

- 851 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 515 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 *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	240	0	25 561
Typ B	0	120	0	13 047
Typ C	0	0	2	851

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:

[†]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.

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9421 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8279 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ma Huang* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Shao Yao	12,36	—
Ye Jiao Teng	12,74	—
Zhi Ke	13,03	—
Ji Xue Teng	17,09	—
Hou Po	17,24	—
Jin Yin Hua	17,42	—
Yu Zhu	17,44	—
Pi Pa Ye	17,56	—
Fu Zi	17,96	—
Tai Zi Shen	18,10	—
Chuan Xiong	18,34	—
Gui Zhi	18,55	—
Tao Ren	18,63	—
Lian Qiao	18,81	—
Yin Yang Huo	18,95	—
He Huan Pi	18,99	—
Zi Hua Di Ding	19,58	—
Dan Shen	19,65	—
Huang Lian	20,32	—
Yan Hu Suo	20,33	—
Hong Jing Tian	20,49	—
Gua Lou	20,55	—
Huang Bai	20,68	—
Gou Qi Zi	20,69	—
Huang Qin	20,82	—
Ren Dong Teng	20,93	—
Cang Zhu	21,48	—
Dang Gui	21,83	—
Chen Pi	21,97	—
Tian Hua Fen	21,98	—
Rou Gui	22,07	—
Jiao Gu Lan	22,26	—
Zhe Bei Mu	23,47	—
Bai Xian Pi	23,60	—
Shen Qu	24,45	—
Dang Gui Wei	24,57	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Bian Dou	25,22	—
Shan Yao	25,45	—
Da Zao	25,55	—
Ci Wu Jia	25,72	—
Di Gu Pi	25,87	—
Gan Cao	25,91	—
Lian Zi	26,01	—
Yuan Zhi	26,10	—
Huo Ma Ren	26,24	—
Shan Yu Rou	26,62	—
Tu Fu Ling	26,75	—
San Qi	26,79	—
Long Yan Rou	26,88	—
Gou Teng	26,92	—
Wu Wei Zi	27,11	—
Dang Shen	27,12	—
Dan Dou Chi	27,21	—
Sheng Jiang	28,10	—
Mu Dan Pi	28,43	—
Fang Ji	28,75	—
Qiang Huo	29,02	—
Zhi Mu	29,20	—
Ji Li	29,23	—
Ling Zhi	29,73	—
Bai Zi Ren	31,70	—
Ban Xia (Jiang)	32,23	—
Fo Shou	32,56	—
Qing Pi	32,85	—
Fu Shen	33,38	—
Chai Hu	33,40	—
Che Qian Zi	33,49	—
Chuang Mu Xiang	33,92	—
Ma Huang Gen	33,96	—
Yu Jin	33,99	—
Mao Dong Qing	34,46	—
Ban Zhi Lian	34,83	—
Bai Zhu	34,95	—
Chi Shao (Yao)	35,36	—
Pu Gong Ying	36,57	—
Du Zhong	36,67	—
Fu Ling	37,16	—
Sang Ye	37,31	—
Yi Yi Ren	37,85	—
Sang Zhi	39,00	—
Ze Xie	39,53	—
Fu Xiao Mai	39,67	—
Mang Xiao	39,87	—
Wu Zhu Yu	39,91	—
Jie Geng	40,46	—
Tian Men Dong	40,90	—
San Leng	41,15	—
Bai Mao Gen	42,00	—
Wu Yao	42,16	—
Zhi Shi	42,29	—
Zhu Ru	43,01	—
Cang Er Zi	43,40	—
Ge Gen	45,35	—
Xia Ku Cao	45,79	—
Yi Mu Cao	46,44	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Suan Zao Ren	47,55	—
(Shi) Chang Pu	48,16	—
Huang Bo	49,19	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ma Huang* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62147	62147	0,00	40,22
62694	62694	0,00	12,36
62148	62148	0,00	39,91
62693	62693	0,00	12,41
62681	62681	0,00	13,08
62682	62682	0,00	13,03

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ma Huang Gen
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60063-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Ma Huang Gen	1	0	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ma Huang Gen* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 39 821 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.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Ma Huang Gen	G278HS393RN1	62261 [†]	20
PhytoComm	Ma Huang Gen	G278HS393RN1	62262 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Ma Huang Gen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 853 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 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 *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	79	1	25 720
Typ B	3	37	3	13 124
Typ C	1	0	0	852

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	99,9976 % (> 99,9827 %)	98,7500 % (> 95,0000 %)
Typ B	99,9855 % (> 99,9567 %)	92,5000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,8843 % (> 99,3004 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

[†]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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ma Huang Gen* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Rou Gui	3,14	—
Gou Teng	6,15	—
Fu Shen	8,53	—
Lian Zi	10,85	—
Ji Xue Teng	11,82	—
Yi Yi Ren	12,57	—
Ban Xia (Jiang)	13,76	—
Sheng Jiang	13,85	—
Fu Ling	14,17	—
Gui Zhi	14,19	—
Zhu Ru	18,57	—
Fo Shou	19,07	—
Fu Xiao Mai	20,06	—
Bai Xian Pi	20,21	—
Ye Jiao Teng	20,48	—
Di Gu Pi	20,60	—
He Huan Pi	21,15	—
Huo Ma Ren	21,64	—
Bai Bian Dou	23,22	—
Ling Zhi	23,45	—
Bai Shao Yao	23,57	—
Tai Zi Shen	24,09	—
Tian Men Dong	24,17	—
Tao Ren	24,92	—
Ci Wu Jia	24,98	—
Ren Dong Teng	25,80	—
Zhe Bei Mu	26,31	—
Da Zao	27,23	—
Chen Pi	27,91	—
Shen Qu	28,02	—
Long Yan Rou	28,07	—
Tu Fu Ling	28,09	—
Bai Zi Ren	28,86	—
Dan Dou Chi	29,21	—
Ji Li	30,96	—
Dan Shen	31,22	—
Yan Hu Suo	32,08	—
Tian Hua Fen	32,72	—
Yu Jin	34,45	—
Lian Qiao	34,63	—
San Qi	34,97	—
Chuan Xiong	34,98	—
Wang Bu Liu Xing	36,21	—
Mang Xiao	36,83	—
Pi Pa Ye	37,00	—
Gua Lou	37,74	—
Yuan Zhi	38,50	—
Zhi Ke	38,52	—
Yin Yang Huo	38,88	—
Zhi Mu	39,47	—
Mao Dong Qing	39,61	—
Jiao Gu Lan	39,71	—
Shan Yao	39,91	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ma Huang	41,05	—
Dang Shen	42,04	—
Hong Jing Tian	42,66	—
Yu Zhu	42,70	—
Shan Yu Rou	43,45	—
Fang Ji	44,47	—
Huang Qin	44,87	—
Chai Hu	45,32	—
Wu Wei Zi	45,73	—
Fu Zi	46,44	—
Jin Yin Hua	48,08	—
Cang Zhu	49,08	—
Huang Lian	50,03	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ma Huang Gen* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62262	62262	0,00	5,97
62261	62261	0,00	3,14

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Mai Men Dong
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60024-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Mai Men Dong	3	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Mai Men Dong* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Mai Men Dong	G176HS236SH1	62611	40	beim Lieferant
PhytoComm	Mai Men Dong	G176HS236SH1	62612	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mai Men Dong*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 561 Spektren aus insgesamt 316 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Mai Men Dong*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
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
PhytoComm	Mai Men Dong	G176HS236SH1	62611 [†]	20
PhytoComm	Mai Men Dong	G176HS236SH1	62612 [†]	20

- 13 047 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Mai Men Dong*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Mai Men Dong	g176h1118221	1
PhytoComm	Mai Men Dong	G176H1118521	3

- 849 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 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	240	0	25 561
Typ B	0	120	0	13 047
Typ C	0	3	1	849

[†]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 *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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9421 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8246 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Mai Men Dong* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Da Zao	11,03	—
Chen Pi	13,82	—
Dang Shen	15,26	—
Tian Men Dong	15,35	—
Zhi Mu	17,18	—
Bai Zhu	18,23	—
Bai He	18,47	—
Jie Geng	20,89	—
Gua Lou	20,98	—
Di Gu Pi	21,25	—
Fo Shou	21,93	—
Ye Jiao Teng	22,96	—
San Leng	24,44	—
Rou Gui	24,90	—
Mang Xiao	26,30	—
Chuan Lian Zi	26,36	—
She Gan	27,09	—
Sang Zhi	27,75	—
Mu Dan Pi	28,53	—
Long Yan Rou	29,74	—
Bai Shao Yao	30,26	—
Yuan Zhi	30,28	—
Fu Xiao Mai	30,33	—
Chuan Xiong	30,94	—
Lai Fu Zi	31,44	—
Chai Hu	31,81	—
Huang Qi	32,10	—
Shan Yu Rou	32,22	—
He Huan Pi	32,27	—
Pi Pa Ye	32,52	—
Tai Zi Shen	34,33	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Qin Jiao	34,43	—
Dang Gui	34,45	—
San Qi	35,17	—
Yu Zhu	35,19	—
Tao Ren	35,68	—
Gou Teng	35,90	—
Cang Zhu	36,31	—
Tian Hua Fen	36,34	—
Mu Gua	36,35	—
Lian Zi	36,51	—
Fu Ling	36,51	—
Ji Li	36,88	—
Shen Qu	37,15	—
Fu Shen	37,20	—
Gui Zhi	37,39	—
Chuang Mu Xiang	37,80	—
Bai Xian Pi	38,02	—
Ma Huang	38,33	—
Sheng Jiang	38,54	—
Du Huo	39,27	—
Zhu Ru	39,88	—
Gou Qi Zi	39,94	—
Huang Qin	40,16	—
Ban Xia (Jiang)	40,26	—
Ma Huang Gen	40,28	—
Long Dan (Cao)	40,31	—
Bai Bian Dou	40,82	—
Dang Gui Wei	40,97	—
Ze Xie	41,11	—
Tu Fu Ling	41,34	—
Mai Ya	41,61	—
Zhi Ke	41,82	—
Ji Xue Teng	42,26	—
Shan Yao	43,13	—
Yi Yi Ren	43,81	—
Lian Qiao	44,35	—
Bai Zi Ren	44,80	—
Ba Ji Tian	45,41	—
Ci Wu Jia	46,39	—
Jiao Gu Lan	46,75	—
Ren Dong Teng	46,93	—
Chi Shao (Yao)	47,44	—
Mo Yao	47,57	—
Gan Cao	48,20	—
Zhe Bei Mu	49,64	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Mai Men Dong* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62611	62611	0,00	12,03
61946	61946	0,00	18,46
62113	62113	0,00	18,47
61945	61945	0,00	18,23
62114	62114	0,00	18,70
62612	62612	0,00	11,03

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Mai Ya**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 60210-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Mai Ya	1	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Mai Ya* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	G123H1119821	62535	40	beim Lieferant
PhytoComm	Mai Ya	G123H1119821	62536	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mai Ya*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Mai Ya*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Mai Ya	G123H1119821	62535†	20
PhytoComm	Mai Ya	G123H1119821	62536†	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Mai Ya*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Mai Ya	g123h1119022	1
Phytocomm	Mai Ya	G123H1119521	1
PhytoComm	Mai Ya	G123H1119821	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 *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	80	0	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	0	1	2	850

Die Substanz/Substanzgruppe *Mai Ya* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8257 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

[†]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.

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Mai Ya* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai He	9,10	—
Chuan Lian Zi	15,83	—
Chuan Xiong	16,37	—
Di Gu Pi	17,87	—
Long Dan (Cao)	19,47	—
Jie Geng	19,52	—
Sang Zhi	19,84	—
Sheng Jiang	20,21	—
San Qi	20,42	—
Mang Xiao	21,97	—
Zhu Ling	22,57	—
Dang Gui	24,05	—
Mai Men Dong	25,26	—
Ban Zhi Lian	25,52	—
San Leng	26,61	—
Gui Zhi	27,03	—
E Zhu	27,26	—
Da Zao	29,99	—
Mo Yao	30,59	—
Du Huo	30,88	—
Ji Li	30,90	—
Chai Hu	31,08	—
Yan Hu Suo	31,54	—
Mu Dan Pi	31,80	—
Bai Bian Dou	32,22	—
Qin Jiao	32,52	—
Lai Fu Zi	32,66	—
Tian Hua Fen	32,88	—
Bai Zhu	33,29	—
She Gan	33,84	—
Dang Shen	35,32	—
Gan Jiang	35,40	—
Jiang Huang	35,46	—
Dang Gui Wei	35,57	—
Tu Fu Ling	35,88	—
Lian Zi	36,61	—
(Huai) Niu Xi	36,98	—
Mu Gua	37,88	—
Ban Xia (Jiang)	38,84	—
He Huan Pi	39,13	—
Sha Ren	39,26	—
Sha Shen (Bei)	39,46	—
Cang Er Zi	39,57	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Huang Qi	39,74	—
Ba Ji Tian	39,81	—
Chen Pi	39,98	—
Zhi Mu	40,01	—
Rou Gui	40,20	—
(Bai) Dou Kou	42,16	—
Huo Ma Ren	42,16	—
Cang Zhu	42,43	—
Zi Su Zi	42,95	—
Shan Yao	43,55	—
Fu Ling	43,90	—
Zhu Ru	44,44	—
Hou Po	44,73	—
Yi Yi Ren	45,15	—
Yu Jin	45,16	—
Xian He Cao	45,48	—
Fang Feng	45,59	—
Lu Gen	46,05	—
Xie Bai	46,51	—
Gou Qi Zi	48,65	—
Qing Pi	49,16	—
(Shi) Chang Pu	49,37	—
Niu Bang Zi	49,82	—
Zi Wan	50,44	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Mai Ya* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62535	62535	0,00	9,20
62536	62536	0,00	9,10

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Man Jing Zi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60025-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Man Jing Zi; Vitis 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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Man Jing Zi	1	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Man Jing Zi* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	G250H1505822	62501	40	beim Lieferant
PhytoComm	Man Jing Zi	G250H1505822	62502	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Man Jing Zi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Man Jing Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Man Jing Zi	G250H1505822	62501 [†]	20
PhytoComm	Man Jing Zi	G250H1505822	62502 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Man Jing Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Man Jing Zi	G250H1505122	1

- 852 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 515 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	80	0	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	0	0	1	852

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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8343 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

[†]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.

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Man Jing Zi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Hua Shi	30,33	—
Da Huang	34,42	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Man Jing Zi* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62502	62502	0,00	30,33
62501	62501	0,00	30,37

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Mang Xiao**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 50387-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Mang Xiao	1	0	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Mang Xiao* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 39 821 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.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Mang Xiao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Mang Xiao	G160H0627821	62469 [†]	20
PhytoComm	Mang Xiao	G160H0627821	62470 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Mang Xiao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 853 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 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 *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	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	0	0	0	853

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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8323 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

[†]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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Mang Xiao* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Hua Shi	44,08	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Mang Xiao* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62470	62470	0,00	44,31
62469	62469	0,00	44,08

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Mao Dong Qing
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60028-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Mao Dong Qing	2	0	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Mao Dong Qing* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Mao Dong Qing	G319HS063SK1	62619	40	beim Lieferant
PhytoComm	Mao Dong Qing	G319HS063SK1	62620	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mao Dong Qing*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Mao Dong Qing*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Mao Dong Qing	G319HS063RN1	62417 [†]	20
PhytoComm	Mao Dong Qing	G319HS063RN1	62418 [†]	20
PhytoComm	Mao Dong Qing	G319HS063SK1	62619 [†]	20
PhytoComm	Mao Dong Qing	G319HS063SK1	62620 [†]	20

- 13087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Mao Dong Qing*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 853 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 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	160	0	25 641
Typ B	4	80	0	13 083
Typ C	0	0	0	853

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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	99,9734 % (> 99,9444 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8323 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer

[†]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 Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Mao Dong Qing* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Du Zhong	6,98	—
Bai Xian Pi	7,41	—
Yin Yang Huo	7,77	—
Ling Zhi	8,21	—
Yu Jin	9,17	—
Che Qian Zi	10,65	—
Ye Jiao Teng	10,93	—
Hou Po	11,30	—
Fang Ji	11,89	—
Qiang Huo	12,67	—
Xi Xian Cao	13,29	—
Dan Dou Chi	14,95	—
Jiao Gu Lan	15,76	—
Bai Bian Dou	15,76	—
Yuan Zhi	16,40	—
Shen Qu	16,61	—
Ren Dong Teng	16,92	—
Yan Hu Suo	17,46	—
Zi Hua Di Ding	17,67	—
Ji Li	18,18	—
Lian Zi	18,53	—
Mu Dan Pi	18,67	—
Tu Fu Ling	20,12	—
Shan Yao	20,20	—
Huang Bai	20,42	—
Rou Gui	20,47	—
Qing Pi	21,11	—
Pi Pa Ye	22,39	—
Ji Xue Teng	22,44	—
Pu Gong Ying	22,90	—
Chai Hu	23,64	—
Ma Huang Gen	23,74	—
Ma Huang	24,09	—
Wang Bu Liu Xing	24,19	—
Dan Shen	24,29	—
He Huan Pi	24,44	—
Nü Zhen Zi	24,55	—
Wu Mei	24,63	—
Huang Lian	24,73	—
Gou Teng	25,06	—
Chuan Xiong	25,89	—
Zhi Ke	26,27	—
Ban Xia (Jiang)	26,84	—
Lian Qiao	26,89	—
Hong Jing Tian	27,49	—
Jin Yin Hua	28,12	—
Chen Pi	29,47	—
Sang Ye	29,56	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Wu Wei Zi	29,85	—
Sheng Jiang	30,24	—
Fu Xiao Mai	31,14	—
Bai Shao Yao	31,31	—
Yi Yi Ren	31,45	—
Gui Zhi	31,92	—
Ban Zhi Lian	32,31	—
Di Gu Pi	32,77	—
Cang Er Zi	32,98	—
Huo Ma Ren	33,17	—
Xin Yi	33,44	—
Gua Lou	33,57	—
Mang Xiao	34,01	—
Xia Ku Cao	34,02	—
Cang Zhu	35,43	—
Fu Shen	36,79	—
Fu Zi	36,81	—
Tian Hua Fen	37,47	—
E Zhu	37,51	—
Fu Ling	38,22	—
Tao Ren	38,27	—
Jiang Huang	38,32	—
Gou Qi Zi	38,38	—
Tai Zi Shen	39,33	—
Hong Hua	39,47	—
Da Zao	40,41	—
Zhe Bei Mu	41,23	—
Shan Yu Rou	42,09	—
Bai He	43,36	—
Yi Mu Cao	43,85	—
Ze Xie	44,12	—
Sang Zhi	44,68	—
Ci Wu Jia	45,01	—
Chi Shao (Yao)	45,95	—
Zhu Ru	46,30	—
Long Yan Rou	46,79	—
Fo Shou	47,08	—
Jie Geng	47,53	—
Hu Zhang	47,93	—
Suan Zao Ren	48,10	—
Zi Su Zi	48,77	—
Sha Shen (Bei)	49,11	—
Tian Men Dong	49,17	—
Mo Yao	49,34	—
Bai Zi Ren	49,74	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Mao Dong Qing* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62418	62418	0,00	7,41
62417	62417	0,00	6,98
62620	62620	0,00	11,63
62619	62619	0,00	11,71

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Mo Yao
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	50343-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Mo Yao	1	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Mo Yao* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 39 821 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.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Mo Yao	G169H0732823	62479 [†]	20
PhytoComm	Mo Yao	G169H0732823	62480 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Mo Yao	G169H0732222	1
Phytocomm	Mo Yao	G1690732222	1
PhytoComm	Mo Yao	G169H0732222	1

- 850 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 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 *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	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	0	0	3	850

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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8257 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

[†]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.

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Mo Yao* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Bian Dou	12,31	—
Mang Xiao	25,79	—
E Zhu	26,08	—
San Qi	26,92	—
Cang Er Zi	27,22	—
Lai Fu Zi	28,56	—
Zi Su Zi	30,25	—
Jiang Huang	30,96	—
Sang Zhi	35,18	—
Chuan Lian Zi	36,39	—
She Gan	36,68	—
Sheng Jiang	36,72	—
Bai He	38,53	—
Wang Bu Liu Xing	38,65	—
Chai Hu	39,16	—
Shan Yao	40,32	—
Ji Li	40,58	—
Mai Men Dong	40,65	—
Gou Qi Zi	40,92	—
Xie Bai	41,34	—
Di Gu Pi	41,37	—
Long Dan (Cao)	41,60	—
Da Zao	42,77	—
Ban Xia (Jiang)	43,37	—
Gui Zhi	44,12	—
Mai Ya	44,49	—
Chuan Xiong	45,04	—
He Huan Pi	45,61	—
Zhi Mu	46,18	—
Dong Gua Zi	46,61	—
Niu Bang Zi	46,62	—
Huo Ma Ren	46,72	—
Jie Geng	46,83	—
Ba Ji Tian	47,43	—
Sha Ren	48,37	—
Cang Zhu	49,74	—
Tian Hua Fen	49,75	—
Du Huo	49,87	—
Fu Ling	49,89	—
Suan Zao Ren	50,10	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Sub-

stanz/Substanzgruppe *Mo Yao* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62480	62480	0,00	12,31
62479	62479	0,00	12,74

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Mu Dan Pi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60113-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Mu Dan Pi	2	0	5

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Mu Dan Pi* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	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 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mu Dan Pi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Mu Dan Pi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
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

- 13 087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

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	g166j074122	1
Phytocomm	Mu Dan Pi	G166H0741421	4
PhytoComm	Mu Dan Pi	G166H0741321	1

- 842 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 *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	160	0	25 641
Typ B	0	76	4	13 087
Typ C	0	0	11	842

Die Substanz/Substanzgruppe *Mu Dan 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:

[†]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.

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9422 %)	95,0000 % (> 91,2500 %)
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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Mu Dan Pi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dan Shen	5,62	—
Zi Hua Di Ding	7,71	—
Du Huo	10,33	—
Jin Yin Hua	11,56	—
Chuan Xiong	11,59	—
Hou Po	12,00	—
Long Dan (Cao)	12,47	—
Dang Gui	12,47	—
Yin Yang Huo	14,55	—
Jiao Gu Lan	14,57	—
Qiang Huo	14,80	—
Lu Gen	14,89	—
Huang Bai	15,35	—
Ye Jiao Teng	15,71	—
She Gan	15,96	—
Hong Jing Tian	15,97	—
Zhi Ke	15,99	—
Chai Hu	16,15	—
San Leng	16,24	—
Shan Yao	16,34	—
Bai Xian Pi	17,19	—
Fang Ji	17,30	—
Dan Dou Chi	17,31	—
Yuan Zhi	18,35	—
Mao Dong Qing	18,48	—
Pi Pa Ye	18,55	—
Bai Mao Gen	18,63	—
Bai Shao Yao	18,65	—
Wu Wei Zi	18,65	—
Dang Gui Wei	18,85	—
Huang Lian	18,95	—
Qing Pi	19,32	—
Ren Dong Teng	19,39	—
Ji Xue Teng	19,49	—
Gou Qi Zi	19,59	—
Di Gu Pi	19,82	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yu Jin	20,36	—
Ma Huang	20,44	—
Du Zhong	20,53	—
Fu Zi	20,74	—
Sang Zhi	20,88	—
Bai Bian Dou	20,98	—
Gua Lou	21,01	—
Lian Zi	21,15	—
Gui Zhi	21,32	—
Ba Ji Tian	23,25	—
Fang Feng	23,55	—
Yan Hu Suo	23,72	—
Che Qian Zi	23,74	—
Huang Qi	23,80	—
Shen Qu	23,97	—
Pu Gong Ying	24,16	—
Zhi Mu	24,45	—
Ji Li	25,27	—
Lian Qiao	25,33	—
Ling Zhi	25,50	—
He Huan Pi	25,91	—
Cang Zhu	25,96	—
Tu Fu Ling	26,17	—
(Shi) Chang Pu	26,57	—
Zi Wan	26,58	—
Shan Yu Rou	26,96	—
Gou Teng	27,82	—
Chen Pi	28,15	—
Gan Jiang	28,16	—
Mang Xiao	28,51	—
Jie Geng	28,87	—
(Huai) Niu Xi	28,93	—
Wu Yao	29,10	—
Da Zao	29,23	—
Ze Xie	29,34	—
Chi Shao (Yao)	29,73	—
Rou Gui	29,97	—
Cang Er Zi	30,04	—
Xian He Cao	30,33	—
E Zhu	31,04	—
Sang Ye	31,31	—
Bai Zhu	31,43	—
Tao Ren	31,75	—
Zhe Bei Mu	32,43	—
Huo Ma Ren	33,16	—
Qin Jiao	33,61	—
Sha Shen (Bei)	33,61	—
Gan Cao	34,24	—
Dang Shen	34,25	—
Tian Hua Fen	34,43	—
Long Yan Rou	34,56	—
Huang Qin	34,95	—
Ban Zhi Lian	35,02	—
Yi Mu Cao	35,07	—
Ju Hua	35,67	—
Mu Gua	35,68	—
Ma Huang Gen	35,78	—
San Qi	35,90	—
Chuang Mu Xiang	36,14	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Jiang Huang	36,73	—
Sheng Jiang	36,83	—
Hong Hua	37,64	—
Chuan Lian Zi	37,79	—
Xiang Fu	39,10	—
Xi Xian Cao	39,11	—
Ban Xia (Jiang)	39,75	—
Tai Zi Shen	39,88	—
Fu Xiao Mai	39,97	—
Sha Ren	40,83	—
Ci Wu Jia	40,83	—
Xie Bai	41,20	—
Fu Ling	41,63	—
Suan Zao Ren	42,27	—
Bai He	42,31	—
Xia Ku Cao	43,28	—
Lai Fu Zi	43,49	—
Yu Zhu	43,73	—
Huang Jing	44,09	—
Zi Su Zi	44,57	—
Niu Bang Zi	45,05	—
Bai Zi Ren	45,43	—
Yi Yi Ren	45,49	—
Fu Shen	46,29	—
Gu Sui Bu	46,68	—
Mai Ya	47,33	—
Fo Shou	47,36	—
He Shou Wu	47,74	—
Sang Ji Sheng	47,89	—
Zhu Ru	48,50	—
Mai Men Dong	48,99	—
Wu Mei	49,08	—
Zhi Shi	49,38	—
Ku Shen	49,93	—
(Bai) Dou Kou	50,09	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Mu Dan Pi* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62475	62475	0,00	10,47
62433	62433	0,00	5,81
62476	62476	0,00	10,33
62434	62434	0,00	5,62

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Mu Gua**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 60236-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Mu Gua	1	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Mu Gua* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 39 821 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.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Mu Gua	G063H0424621	62085†	20
PhytoComm	Mu Gua	G063H0424621	62086†	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Mu Gua	G063H0424521	2
Phytocomm	Mu Gua	G063H0424221	1
PhytoComm	Mu Gua	G063H0424221	1
PhytoComm	Mu Gua	G063H0424521	2

- 847 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 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 *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	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	6	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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,5770 % (> 98,9887 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Mu Gua* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Huang Qi	9,22	—
Jie Geng	11,62	—
Chi Shao (Yao)	15,82	—
Bai Shao Yao	18,23	—
San Leng	19,20	—
She Gan	19,29	—
(Huai) Niu Xi	19,69	—
Gou Qi Zi	20,02	—
Bai Zhu	22,86	—
Qin Jiao	23,01	—
Dang Gui Wei	23,32	—
Yuan Zhi	24,07	—
Di Gu Pi	25,10	—
Dang Shen	25,68	—
Sang Zhi	25,83	—
Zi Wan	28,04	—
Chuan Xiong	29,43	—
Bai Mao Gen	29,64	—
Ze Xie	30,54	—
Cang Zhu	32,06	—
Lian Qiao	32,22	—
Gui Zhi	33,70	—
Mu Dan Pi	34,65	—
(Shi) Chang Pu	34,77	—
Long Dan (Cao)	34,85	—
Zhi Mu	35,09	—
Mang Xiao	35,16	—
Gua Lou	35,36	—
Qing Pi	35,48	—
Chai Hu	35,69	—
Chen Pi	36,36	—
Du Huo	36,41	—
Gan Cao	36,55	—
Zhi Ke	36,67	—
Lu Gen	37,70	—
Lai Fu Zi	38,27	—
Xiang Fu	39,33	—
Shan Yu Rou	39,78	—
Gan Jiang	42,60	—
Bai He	42,99	—
Sheng Jiang	43,62	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
San Qi	44,67	—
Long Yan Rou	44,71	—
Da Zao	45,14	—
Dang Gui	46,13	—
Huang Qin	46,18	—
Tian Men Dong	46,27	—
Lian Zi	46,54	—
Fang Feng	46,95	—
Bai Xian Pi	47,16	—
Tu Fu Ling	47,63	—
Mai Men Dong	48,69	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Mu Gua* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62086	62086	0,00	9,22
62085	62085	0,00	9,26

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Niu Bang Zi**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 10002261-2020-03-11
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Niu Bang Zi; Arctii fructus; Arctii lappae fructus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Niu Bang 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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Niu Bang Zi	1	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Niu Bang Zi* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Niu Bang Zi* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Niu Bang Zi	G026H0433822	62765	40	beim Lieferant
PhytoComm	Niu Bang Zi	G026H0433822	62766	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Niu Bang Zi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Niu Bang Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Niu Bang Zi	G026H0433822	62765 [†]	20
PhytoComm	Niu Bang Zi	G026H0433822	62766 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Niu Bang Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
phytoComm	Niu Bang Zi	g026h0433321	2
Phytocomm	Niu Bang Zi	G026H0433321	1
Phytocomm	Niu Bang Zi	G026H0433521	3
PhytoComm	Niu Bang Zi	G026H0433321	2

- 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 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 *Niu Bang Zi* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Niu Bang 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	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	0	0	8	845

Die Substanz/Substanzgruppe *Niu Bang 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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8230 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Niu Bang Zi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gua Lou	16,93	—
Qing Pi	17,16	—
Zhi Zi	18,89	—
Ku Shen	20,07	—
Wei Ling Xian	20,76	—
Lian Qiao	21,13	—
She Gan	22,48	—
Zi Wan	25,26	—
Sang Zhi	28,53	—
Ze Xie	28,60	—
Di Gu Pi	29,34	—
Gou Qi Zi	30,48	—
Gui Zhi	30,56	—
Cang Er Zi	31,92	—
Huo Ma Ren	32,46	—
(Huai) Niu Xi	32,92	—
Jiang Huang	33,48	—
Dang Gui Wei	33,98	—
Xie Bai	34,77	—
Cang Zhu	34,96	—
Du Huo	35,14	—
Mang Xiao	35,54	—
Xiang Fu	35,84	—
Yi Mu Cao	36,39	—
Shan Yao	36,60	—
Chai Hu	36,69	—
Wu Yao	36,98	—
Chi Shao (Yao)	37,60	—
Hou Po	37,92	—
Zhi Ke	38,42	—
(Shi) Chang Pu	39,03	—
Huang Bo	39,13	—
Dong Gua Zi	39,40	—
Gan Jiang	39,58	—
Tian Hua Fen	40,03	—
Chuan Xiong	40,70	—
Nü Zhen Zi	40,81	—
Huang Qi	41,67	—
Wu Wei Zi	41,72	—
Jie Geng	42,38	—
Bai Mao Gen	42,39	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fang Feng	42,40	—
Gan Cao	42,55	—
Hong Jing Tian	42,69	—
Ju Hua	43,63	—
Yuan Zhi	43,76	—
(Bai) Dou Kou	44,77	—
Mu Dan Pi	44,86	—
Sha Ren	45,11	—
Shen Qu	45,32	—
Yan Hu Suo	46,42	—
San Leng	46,62	—
Qiang Huo	46,70	—
Jin Yin Hua	46,84	—
Zi Su Zi	47,02	—
Ji Li	47,17	—
Xian He Cao	47,56	—
Chen Pi	47,60	—
Zhi Mu	48,86	—
Dang Gui	49,23	—
Dang Shen	49,72	—
E Zhu	50,43	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Niu Bang Zi* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62766	62766	0,00	17,16
62765	62765	0,00	16,93

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Nü Zhen Zi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60065-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Nü Zhen Zi	3	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Nü Zhen Zi* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Nü Zhen Zi	G138HS010SK1	62569	40	beim Lieferant
PhytoComm	Nü Zhen Zi	G138HS010SK1	62570	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nü Zhen Zi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 561 Spektren aus insgesamt 316 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Nü Zhen Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
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
PhytoComm	Nü Zhen Zi	G138HS010SK1	62569 [†]	20
PhytoComm	Nü Zhen Zi	G138HS010SK1	62570 [†]	20

- 13 047 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Nü Zhen Zi	420319901	1
PhytoComm	Nü Zhen Zi	G138H0345421	1
PhytoComm	Nü Zhen Zi	G138H0345421	1

- 850 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 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	240	0	25 561
Typ B	0	120	0	13 047
Typ C	0	0	3	850

[†]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 *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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9421 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8257 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Nü Zhen Zi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yin Chen Hao	10,01	—
Qiang Huo	11,63	—
Xu Duan	12,90	—
Dan Shen	16,21	—
Yin Yang Huo	18,11	—
Xi Xian Cao	18,46	—
Sang Ye	18,58	—
Fang Ji	18,70	—
Ma Bian Cao	18,79	—
Xin Yi	18,97	—
Dan Zhu Ye	19,00	—
Yi Mu Cao	19,03	—
Shan Yao	19,56	—
Gou Teng	19,95	—
Huang Bo	20,91	—
Hou Po	21,49	—
Wu Zhu Yu	22,78	—
Jing Jie	22,93	—
Pu Gong Ying	22,94	—
Du Zhong	23,22	—
Sang Ji Sheng	23,95	—
Hong Jing Tian	24,12	—
Cang Er Zi	24,18	—
Yu Jin	24,88	—
Mao Dong Qing	24,89	—
Qing Pi	26,36	—
Ling Zhi	26,47	—
Sha Ren	26,71	—
Xia Ku Cao	26,91	—
Wei Ling Xian	27,22	—
Tu Fu Ling	27,83	—
Huang Lian	28,57	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gui Zhi	28,64	—
Bu Gu Zhi	28,66	—
Jiang Huang	29,09	—
Hu Zhang	29,40	—
Wu Wei Zi	29,68	—
Jiao Gu Lan	29,97	—
Fu Zi	30,21	—
Zhi Ke	30,34	—
He Huan Pi	30,53	—
Wu Mei	31,51	—
Xian He Cao	31,74	—
Bai Xian Pi	32,80	—
Sang Bai Pi	33,06	—
Di Gu Pi	33,40	—
Gu Sui Bu	33,60	—
Hong Hua	34,23	—
Pi Pa Ye	34,71	—
Wang Bu Liu Xing	34,94	—
Han Lian Cao	35,34	—
Dan Dou Chi	35,74	—
Ye Jiao Teng	35,87	—
Shen Qu	36,12	—
Bai Hua She She Cao	36,39	—
He Shou Wu	37,32	—
Ma Huang	37,72	—
Jin Yin Hua	37,84	—
Fang Feng	38,84	—
Huang Bai	38,86	—
Zi Hua Di Ding	39,58	—
Yan Hu Suo	39,82	—
Wu Yao	40,29	—
Chuan Xiong	40,29	—
Bai Bian Dou	40,85	—
Zhi Shi	41,02	—
Ku Shen	41,39	—
Ji Xue Teng	41,51	—
Chai Hu	41,81	—
Ji Li	41,83	—
Ge Gen	42,03	—
Shan Yu Rou	42,04	—
Bai Shao Yao	42,33	—
Mang Xiao	42,47	—
Wu Jia Pi	42,82	—
Qing Hao	44,01	—
Lian Qiao	44,21	—
Ren Dong Teng	44,40	—
Chen Pi	44,75	—
(Sheng) Di Huang	45,67	—
Ze Xie	45,90	—
Lian Zi	46,50	—
Rou Cong Rong	46,92	—
E Zhu	46,94	—
Jin Qian Cao	48,96	—
Sang Zhi	49,50	—
Cang Zhu	49,94	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die

Substanz/Substanzgruppe *Nü Zhen Zi* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62344	62344	0,00	12,10
62213	62213	0,00	10,24
62214	62214	0,00	10,01
62343	62343	0,00	11,63
62569	62569	0,00	18,56
62570	62570	0,00	18,46

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Pi Pa Ye
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60201-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Pi Pa Ye	1	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Pi Pa Ye* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 39 821 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.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Pi Pa Ye	G099HS166RP1	62451 [†]	20
PhytoComm	Pi Pa Ye	G099HS166RP1	62452 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Pi Pa Ye*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Pi Pa Ye	G099H0832221	1

- 852 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 515 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 *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	3	78	2	25 718
Typ B	4	33	7	13 123
Typ C	0	0	1	852

Die Substanz/Substanzgruppe *Pi Pa 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	99,9927 % (> 99,9779 %)	97,5000 % (> 93,7500 %)
Typ B	99,9830 % (> 99,9543 %)	82,5000 % (> 75,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8343 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Pi Pa Ye* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Shan Yao	4,21	—
Lian Qiao	5,91	—
Fu Zi	7,00	—
Ren Dong Teng	7,52	—
Ji Li	8,49	—
Chuan Xiong	8,97	—
Gua Lou	9,13	—
Bai Bian Dou	9,32	—
Bai Zi Ren	9,37	—
Shen Qu	9,62	—
Huo Ma Ren	9,85	—
Tian Hua Fen	10,04	—
Cang Zhu	10,42	—
Jin Yin Hua	11,29	—
Chen Pi	11,31	—
Bai Shao Yao	11,39	—
San Qi	11,73	—
Zhe Bei Mu	12,56	—
Yuan Zhi	13,16	—
Hou Po	13,44	—
Tai Zi Shen	13,52	—
Jiao Gu Lan	13,86	—
Lian Zi	14,13	—
He Huan Pi	15,05	—
Dan Shen	15,10	—
Ban Xia (Jiang)	15,87	—
Fu Ling	16,37	—
Mao Dong Qing	16,50	—
Ling Zhi	16,58	—
Fu Xiao Mai	17,48	—
Gou Qi Zi	17,51	—
Ye Jiao Teng	17,62	—
Hong Jing Tian	17,90	—
Ci Wu Jia	18,01	—
Dang Gui Wei	18,23	—
Tao Ren	18,28	—
Ji Xue Teng	18,44	—
Zhu Ru	18,45	—
Rou Gui	18,51	—
Di Gu Pi	18,55	—
Gou Teng	18,85	—
Yu Zhu	19,07	—
Tu Fu Ling	19,20	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yan Hu Suo	19,27	—
Dang Gui	19,51	—
Dang Shen	19,57	—
Che Qian Zi	19,77	—
Gui Zhi	19,81	—
Sheng Jiang	19,93	—
Shan Yu Rou	20,00	—
Wu Wei Zi	20,08	—
Chai Hu	20,31	—
Yin Yang Huo	20,45	—
Fang Ji	21,38	—
Da Zao	21,45	—
Bai Xian Pi	21,70	—
Dan Dou Chi	22,15	—
Ma Huang	22,42	—
Yi Yi Ren	23,10	—
Yu Jin	23,53	—
Mu Dan Pi	23,66	—
Zhi Mu	23,72	—
Qing Pi	23,84	—
Fo Shou	24,33	—
Suan Zao Ren	24,85	—
Chuang Mu Xiang	25,44	—
Zhi Ke	26,51	—
Qiang Huo	26,80	—
Long Yan Rou	27,20	—
Ma Huang Gen	27,92	—
Huang Qin	29,32	—
Gan Cao	29,75	—
Tian Men Dong	29,81	—
Zi Hua Di Ding	31,89	—
Bai Zhu	32,50	—
Sang Zhi	32,83	—
Huang Lian	33,24	—
Du Zhong	33,40	—
Ze Xie	35,19	—
Wang Bu Liu Xing	35,29	—
Chi Shao (Yao)	36,95	—
Mang Xiao	38,35	—
Cang Er Zi	38,38	—
Jie Geng	39,82	—
Fu Shen	39,98	—
San Leng	43,58	—
Chuan Lian Zi	44,42	—
Sang Ye	46,95	—
Huang Bai	48,36	—
Bai Mao Gen	48,90	—
Hong Hua	48,91	—
(Shi) Chang Pu	49,03	—
Zi Su Zi	49,28	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Pi Pa Ye* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	4,21
62452	62452	0,00	4,22

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Pu Gong Ying
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	50358-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Pu Gong Ying	3	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Pu Gong Ying* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Pu Gong Ying	G239HS308SH1	62635	40	beim Lieferant
PhytoComm	Pu Gong Ying	G239HS308SH1	62636	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pu Gong Ying*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 481 Spektren aus insgesamt 316 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Pu Gong Ying*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
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
PhytoComm	Pu Gong Ying	G239HS308SH1	62635 [†]	20
PhytoComm	Pu Gong Ying	G239HS308SH1	62636 [†]	20

- 13 007 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Pu Gong Ying*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Pu Gong Ying	G239H1315321	5
PhytoComm	Pu Gong Ying	G239H1315321	1

- 847 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 515 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 *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.

[†]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	320	0	25 481
Typ B	0	159	1	13 007
Typ C	3	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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9421 %)	99,3750 % (> 97,5000 %)
Typ C	99,7121 % (> 99,1238 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Pu Gong Ying* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Huang Lian	7,65	—
Sang Ye	7,80	—
Xin Yi	8,71	—
Tu Fu Ling	9,22	—
Xi Xian Cao	11,45	—
Xia Ku Cao	13,99	—
Shan Yao	14,50	—
Nü Zhen Zi	16,35	—
Jin Qian Cao	17,79	—
Gui Zhi	18,17	—
Dan Shen	18,66	—
Yin Chen Hao	18,82	—
Hu Zhang	19,35	—
Jiang Huang	20,06	—
Fu Zi	20,69	—
Han Lian Cao	21,85	—
Zhi Ke	21,99	—
Gou Teng	22,36	—
Du Zhong	22,61	—
Cang Er Zi	23,34	—
Mao Dong Qing	24,64	—
Jing Jie	25,37	—
Qiang Huo	25,43	—
Wu Jia Pi	25,45	—
(Sheng) Di Huang	25,74	—
Yin Yang Huo	26,51	—
Dan Zhu Ye	27,28	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Xuan Shen	27,37	—
Jiao Gu Lan	27,72	—
Qing Hao	28,31	—
Fang Ji	28,60	—
Xu Duan	29,05	—
Sha Ren	29,10	—
Hong Jing Tian	29,39	—
Wu Mei	29,90	—
Yu Jin	29,93	—
Yi Mu Cao	30,46	—
Sang Ji Sheng	30,63	—
Hou Po	30,64	—
Ye Jiao Teng	31,14	—
Yan Hu Suo	31,85	—
Bai Hua She She Cao	32,15	—
Qing Pi	32,25	—
Wu Wei Zi	32,34	—
Guang Huo Xiang	32,73	—
Xiang Fu	33,75	—
Ma Huang	34,11	—
Yu Xing Cao	34,38	—
Wu Yao	34,70	—
Zhi Shi	35,54	—
Bai Xian Pi	35,93	—
Bu Gu Zhi	36,16	—
Ze Xie	36,19	—
Huang Bai	36,42	—
Shen Qu	36,57	—
Di Gu Pi	36,76	—
Huang Bo	36,89	—
Jin Yin Hua	37,26	—
He Huan Pi	37,85	—
Pi Pa Ye	38,15	—
(Shi) Chang Pu	38,45	—
Mang Xiao	38,60	—
Dan Dou Chi	38,95	—
Ge Gen	39,00	—
Xian He Cao	39,00	—
Che Qian Zi	39,63	—
Mu Dan Pi	39,63	—
Zi Hua Di Ding	39,78	—
Wei Ling Xian	40,08	—
Chai Hu	40,15	—
Wang Bu Liu Xing	40,66	—
Gou Qi Zi	40,76	—
Lu Gen	41,27	—
Bai Mao Gen	41,95	—
E Zhu	42,00	—
Gua Lou	42,02	—
Ji Li	42,16	—
Chi Shao (Yao)	42,45	—
Ji Xue Teng	42,64	—
Bai Shao Yao	42,87	—
Chuan Xiong	43,15	—
Hong Hua	43,63	—
Gu Sui Bu	43,74	—
Ling Zhi	44,04	—
Wu Zhu Yu	44,46	—
Lian Zi	44,70	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sang Zhi	45,23	—
Shan Yu Rou	45,92	—
Ma Bian Cao	46,47	—
Lian Qiao	46,90	—
(Bai) Dou Kou	47,03	—
Du Huo	47,15	—
Hua Shi	47,47	—
Ren Dong Teng	47,51	—
Sang Bai Pi	47,59	—
Ai Ye	47,64	—
Shu Di (Huang)	47,73	—
He Shou Wu	47,85	—
She Gan	47,96	—
Zi Wan	48,73	—
Rou Cong Rong	49,82	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Pu Gong Ying* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62636	62636	0,00	8,05
62120	62120	0,00	18,82
62164	62164	0,00	17,94
62635	62635	0,00	7,80
62163	62163	0,00	17,79
62263	62263	0,00	8,05
62119	62119	0,00	18,88
62264	62264	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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Qiang Huo
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60109-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Qiang Huo	2	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Qiang Huo* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	G172H0840721	62361	40	beim Lieferant
PhytoComm	Qiang Huo	G172H0840721	62362	40	beim Lieferant
PhytoComm	Qiang Huo	G172HS154SL1	62719	40	beim Lieferant
PhytoComm	Qiang Huo	G172HS154SL1	62720	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 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.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Qiang Huo	G172H0840721	62361 [†]	20
PhytoComm	Qiang Huo	G172H0840721	62362 [†]	20
PhytoComm	Qiang Huo	G172HS154SL1	62719 [†]	20
PhytoComm	Qiang Huo	G172HS154SL1	62720 [†]	20

- 13 087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Qiang Huo	G172H0840321	1
Phytocomm	Qiang Huo	g172h0841321	1
PhytoComm	Qiang Huo	G172H0840321	1

- 850 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 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	25 641
Typ B	0	78	2	13 087
Typ C	1	1	2	849

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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9422 %)	97,5000 % (> 93,7500 %)
Typ C	99,9225 % (> 99,3353 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Qiang Huo* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Mao Dong Qing	6,00	—
Ling Zhi	7,62	—
Yu Jin	7,62	—
Hou Po	8,04	—
Du Zhong	9,02	—
Bai Xian Pi	9,64	—
Yin Yang Huo	10,25	—
Dan Dou Chi	10,54	—
Fang Ji	11,20	—
Qing Pi	11,32	—
Dan Shen	11,53	—
Nü Zhen Zi	11,89	—
Bai Bian Dou	11,94	—
Zi Hua Di Ding	12,93	—
Yi Mu Cao	13,38	—
Chai Hu	13,80	—
Huang Bo	15,06	—
Shen Qu	15,12	—
Ye Jiao Teng	15,56	—
Lian Zi	15,77	—
Xu Duan	15,83	—
Jiao Gu Lan	15,83	—
Mu Dan Pi	15,88	—
Ji Li	16,67	—
Shan Yao	17,22	—
Yan Hu Suo	17,40	—
Pi Pa Ye	17,43	—
Yuan Zhi	17,81	—
Yin Chen Hao	18,16	—
Ma Bian Cao	18,56	—
Hong Jing Tian	18,62	—
Ren Dong Teng	18,86	—
He Huan Pi	18,99	—
Che Qian Zi	19,12	—
Gui Zhi	20,19	—
Lian Qiao	20,22	—
Chuan Xiong	20,68	—
Huang Bai	21,68	—
Ban Xia (Jiang)	21,98	—
Jin Yin Hua	22,14	—
Wei Ling Xian	22,19	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Wu Zhu Yu	22,83	—
Ma Huang	22,90	—
Fu Zi	23,22	—
Huang Lian	23,42	—
Wu Wei Zi	23,91	—
Ji Xue Teng	24,25	—
Sang Ji Sheng	24,27	—
Bai Shao Yao	24,96	—
Gu Sui Bu	25,64	—
Gua Lou	25,97	—
Sha Ren	26,25	—
Zhi Ke	26,26	—
Di Gu Pi	26,29	—
Gou Teng	26,36	—
Tu Fu Ling	26,49	—
Wu Yao	26,80	—
Pu Gong Ying	27,05	—
Sheng Jiang	27,20	—
Rou Gui	27,42	—
Chen Pi	27,46	—
Bu Gu Zhi	27,72	—
Ma Huang Gen	27,73	—
Dan Zhu Ye	27,86	—
Cang Zhu	28,09	—
Fu Xiao Mai	29,08	—
Xi Xian Cao	29,28	—
Sang Bai Pi	29,54	—
Gou Qi Zi	29,66	—
Jiang Huang	30,48	—
Fang Feng	30,75	—
Hu Zhang	31,65	—
Xian He Cao	31,91	—
Yi Yi Ren	32,19	—
Wang Bu Liu Xing	32,68	—
Ju Hua	32,76	—
Huo Ma Ren	33,56	—
Xiang Fu	33,89	—
Sang Ye	34,40	—
Tao Ren	35,05	—
Jing Jie	35,14	—
Mang Xiao	35,87	—
Zhe Bei Mu	35,96	—
Ku Shen	36,32	—
Ze Xie	36,36	—
Tian Hua Fen	36,45	—
Fu Ling	36,72	—
Cang Er Zi	37,91	—
Xia Ku Cao	38,00	—
Da Zao	38,46	—
Shan Yu Rou	38,60	—
Ban Zhi Lian	38,79	—
Sang Zhi	38,97	—
Suan Zao Ren	39,61	—
Wu Mei	39,72	—
Tai Zi Shen	39,96	—
Bai Zi Ren	41,08	—
Ge Gen	41,19	—
Jie Geng	41,42	—
Chi Shao (Yao)	41,52	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
(Shi) Chang Pu	41,61	—
He Shou Wu	42,11	—
San Qi	42,32	—
Ci Wu Jia	42,59	—
Huang Jing	43,61	—
Zi Su Zi	43,87	—
(Bai) Dou Kou	44,15	—
Chuang Mu Xiang	44,34	—
Hong Hua	44,41	—
E Zhu	44,67	—
Bai Zhu	44,87	—
Zhu Ru	44,88	—
Rou Cong Rong	44,89	—
Long Yan Rou	45,07	—
Xie Bai	45,08	—
Fu Shen	45,22	—
Huang Qin	45,46	—
Zhi Mu	45,62	—
Xin Yi	45,74	—
Chuan Lian Zi	46,70	—
Dang Gui	46,79	—
Yu Zhu	46,84	—
Bai Mao Gen	46,90	—
Han Lian Cao	47,10	—
She Gan	47,21	—
Dang Shen	48,03	—
Bai He	48,49	—
Lu Gen	48,63	—
Zhi Shi	48,73	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Qiang Huo* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62362	62362	0,00	11,53
62719	62719	0,00	6,86
62361	62361	0,00	11,66
62720	62720	0,00	6,00

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Qin Jiao
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60222-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Qin Jiao	1	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Qin Jiao* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	G113H1059921	62735	40	beim Lieferant
PhytoComm	Qin Jiao	G113H1059921	62736	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 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.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Qin Jiao	G113H1059921	62735†	20
PhytoComm	Qin Jiao	G113H1059921	62736†	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Charge-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Qin Jiao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Qin Jiao	G113H1059121	1
PhytoComm	Qin Jiao	G113H1059521	1

- 851 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 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	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	1	0	2	850

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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,8837 % (> 99,2976 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

[†]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.

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Qin Jiao* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Jie Geng	5,54	—
Dang Shen	6,40	—
Gou Qi Zi	11,66	—
Huang Qi	12,48	—
Mu Gua	13,12	—
Bai Zhu	13,22	—
San Leng	14,89	—
Dang Gui Wei	15,07	—
She Gan	15,44	—
Long Dan (Cao)	15,98	—
Chai Hu	18,32	—
Sang Zhi	18,83	—
Di Gu Pi	19,07	—
Mu Dan Pi	21,16	—
Bai Shao Yao	21,46	—
Bai Mao Gen	22,03	—
(Huai) Niu Xi	22,06	—
Zhi Mu	22,81	—
Chuan Xiong	23,80	—
Gui Zhi	24,68	—
Cang Zhu	24,88	—
Dang Gui	25,35	—
Chi Shao (Yao)	25,60	—
Du Huo	25,68	—
Zi Wan	26,30	—
Yuan Zhi	27,60	—
Bai He	27,64	—
Gan Jiang	27,83	—
Da Zao	27,99	—
Lai Fu Zi	29,60	—
Mang Xiao	30,00	—
Qing Pi	30,02	—
Ba Ji Tian	30,31	—
Mai Men Dong	30,64	—
Lu Gen	31,99	—
Gua Lou	33,10	—
(Shi) Chang Pu	33,53	—
Tian Hua Fen	33,74	—
Sheng Jiang	33,89	—
Lian Qiao	34,04	—
Fang Feng	34,21	—
San Qi	34,31	—
Sha Shen (Bei)	35,22	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chuan Lian Zi	36,99	—
Xiang Fu	37,66	—
E Zhu	39,76	—
Chen Pi	40,16	—
Ji Li	40,55	—
Mai Ya	42,29	—
Ban Zhi Lian	43,46	—
Huo Ma Ren	43,77	—
Cang Er Zi	44,20	—
Ze Xie	45,34	—
Tu Fu Ling	45,84	—
Ku Shen	46,02	—
Xian He Cao	46,23	—
Zhi Ke	46,25	—
Lian Zi	46,28	—
Shan Yao	46,31	—
Zi Su Zi	46,37	—
Niu Bang Zi	46,40	—
Hou Po	46,40	—
Xie Bai	46,42	—
Hong Jing Tian	46,56	—
Jiang Huang	46,68	—
Wu Yao	48,16	—
Yan Hu Suo	49,23	—
Bai Bian Dou	49,43	—
Gan Cao	49,73	—
Rou Gui	50,43	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Qin Jiao* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62735	62735	0,00	5,54
62736	62736	0,00	5,91

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Qing Hao
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60198-2020-03-11
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 *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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Qing Hao	1	0	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Qing Hao* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	G031H0810821	62769	40	beim Lieferant
PhytoComm	Qing Hao	G031H0810821	62770	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 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.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Qing Hao	G031H0810821	62769 [†]	20
PhytoComm	Qing Hao	G031H0810821	62770 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Qing Hao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 853 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 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 *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	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	0	0	0	853

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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8323 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

[†]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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Qing Hao* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gou Teng	12,14	—
Pu Gong Ying	20,14	—
Xin Yi	27,33	—
Sha Ren	30,91	—
Huang Lian	34,61	—
Huang Bo	35,18	—
Yin Chen Hao	35,85	—
Nü Zhen Zi	36,36	—
Jing Jie	36,56	—
Yin Yang Huo	37,65	—
Xuan Shen	39,31	—
Dan Zhu Ye	41,84	—
Yi Mu Cao	42,91	—
Wu Jia Pi	42,94	—
Xu Duan	43,09	—
Sang Ji Sheng	45,31	—
Qiang Huo	45,76	—
Jin Qian Cao	47,59	—
Wu Zhu Yu	47,86	—
(Sheng) Di Huang	48,43	—
Ye Jiao Teng	49,54	—
Hua Shi	49,83	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Qing Hao* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62770	62770	0,00	12,16
62769	62769	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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Qing Pi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	50371-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Qing Pi	2	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Qing Pi* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	G074H0809821	62379	40	beim Lieferant
PhytoComm	Qing Pi	G074H0809821	62380	40	beim Lieferant
PhytoComm	Qing Pi	G074HS361SK1	62671	40	beim Lieferant
PhytoComm	Qing Pi	G074HS361SK1	62672	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 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.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Qing Pi	G074H0809821	62379 [†]	20
PhytoComm	Qing Pi	G074H0809821	62380 [†]	20
PhytoComm	Qing Pi	G074HS361SK1	62671 [†]	20
PhytoComm	Qing Pi	G074HS361SK1	62672 [†]	20

- 13087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Charge-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 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Qing Pi	g074h100713	1
PhytoComm	Qing Pi	G074H0809621	1

- 851 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 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 *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	25 641
Typ B	0	80	0	13 087
Typ C	0	0	2	851

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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9422 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8279 %)	k.A. (k.A.)

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Qing Pi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fang Ji	7,59	—
Huang Bai	8,70	—
Wu Wei Zi	11,52	—
Zhi Ke	12,35	—
Sang Ye	13,38	—
Gua Lou	13,41	—
Sang Zhi	14,39	—
She Gan	14,63	—
Shan Yao	14,74	—
Zi Wan	14,94	—
Niu Bang Zi	15,26	—
Du Zhong	16,06	—
Qiang Huo	16,14	—
Zi Hua Di Ding	16,21	—
Jiao Gu Lan	16,23	—
Ze Xie	16,34	—
Di Gu Pi	16,43	—
Dang Gui Wei	16,78	—
Chai Hu	16,90	—
Mao Dong Qing	18,44	—
Lian Qiao	18,55	—
Gou Qi Zi	20,00	—
Dan Shen	20,38	—
Jin Yin Hua	20,66	—
Hou Po	21,56	—
Xiang Fu	21,82	—
Hong Hua	21,82	—
(Huai) Niu Xi	21,85	—
Huang Lian	21,95	—
Hong Jing Tian	22,04	—
Shan Yu Rou	22,17	—
(Shi) Chang Pu	22,65	—
Gan Jiang	22,72	—
Yi Mu Cao	23,04	—
Wu Mei	23,20	—
Yin Yang Huo	23,30	—
Du Huo	23,30	—
Bai Mao Gen	23,55	—
Yan Hu Suo	23,70	—
Ma Huang	23,91	—
Cang Zhu	23,95	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Jie Geng	24,63	—
Pi Pa Ye	24,79	—
Bai Zhu	24,95	—
Chuan Xiong	25,18	—
Gui Zhi	25,44	—
Ku Shen	25,67	—
Ye Jiao Teng	26,13	—
Bai Bian Dou	26,46	—
Cang Er Zi	27,19	—
Tian Hua Fen	27,26	—
Xi Xian Cao	27,44	—
Mu Dan Pi	27,51	—
Wei Ling Xian	27,75	—
Bai Shao Yao	27,77	—
Huo Ma Ren	27,78	—
Ren Dong Teng	27,89	—
Chi Shao (Yao)	28,62	—
Bai Xian Pi	28,73	—
Huang Qi	28,82	—
San Leng	29,91	—
He Huan Pi	30,17	—
Jiang Huang	30,20	—
Dan Dou Chi	30,21	—
Ji Li	30,63	—
Wu Yao	30,65	—
Zhi Zi	31,29	—
Yu Jin	31,33	—
Xia Ku Cao	31,45	—
Fu Zi	32,29	—
Mang Xiao	32,31	—
Ling Zhi	32,67	—
Pu Gong Ying	32,72	—
Dang Shen	33,04	—
Lu Gen	33,05	—
Tu Fu Ling	33,82	—
Che Qian Zi	34,53	—
Dang Gui	34,91	—
Xie Bai	34,93	—
Qin Jiao	35,07	—
Sha Shen (Bei)	35,35	—
Mu Gua	35,37	—
Suan Zao Ren	35,60	—
Ji Xue Teng	36,03	—
Lian Zi	36,42	—
E Zhu	36,59	—
Fang Feng	36,81	—
Yuan Zhi	37,17	—
Gan Cao	37,63	—
Sheng Jiang	37,65	—
Huang Qin	37,68	—
Zi Su Zi	38,29	—
Zhi Mu	38,73	—
Tao Ren	38,80	—
Lai Fu Zi	38,99	—
(Bai) Dou Kou	39,07	—
San Qi	39,42	—
Sha Ren	40,20	—
Dong Gua Zi	40,71	—
Chuan Lian Zi	40,83	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chen Pi	40,98	—
Shen Qu	41,49	—
Zhe Bei Mu	41,78	—
Nü Zhen Zi	42,51	—
Tai Zi Shen	42,61	—
Bai Zi Ren	43,04	—
Xin Yi	43,41	—
Long Dan (Cao)	43,60	—
Gou Teng	43,72	—
Huang Bo	44,69	—
Xian He Cao	45,16	—
Yu Zhu	46,16	—
Ban Xia (Jiang)	46,26	—
Ban Zhi Lian	47,11	—
Ju Hua	47,33	—
Chuang Mu Xiang	48,69	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Qing Pi* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62672	62672	0,00	7,59
62671	62671	0,00	8,70
62380	62380	0,00	14,07
62379	62379	0,00	13,41

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ren Dong Teng
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60104-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ren Dong Teng; Lonicerae japonicae caulis

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ren Dong 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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Ren Dong Teng	1	0	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ren Dong Teng* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ren Dong Teng* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Ren Dong Teng	G297HS144SK1	62695	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ren Dong Teng	G297HS144SK1	62696	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ren Dong Teng*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Ren Dong Teng*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Ren Dong Teng	G297HS144SK1	62695 [†]	20
PhytoComm	Ren Dong Teng	G297HS144SK1	62696 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Ren Dong Teng*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 853 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 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 *Ren Dong Teng* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ren Dong 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	79	1	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	0	0	0	853

Die Substanz/Substanzgruppe *Ren Dong 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 % (> 99,9703 %)	98,7500 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8323 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen ([Rule of Three](#) [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

[†]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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ren Dong Teng* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ling Zhi	4,86	—
Bai Bian Dou	5,53	—
Shen Qu	6,36	—
Bai Xian Pi	6,94	—
Ye Jiao Teng	8,22	—
Lian Zi	9,20	—
Dan Dou Chi	9,29	—
Ji Li	9,62	—
Yu Jin	10,01	—
Ji Xue Teng	10,12	—
Rou Gui	10,14	—
Huo Ma Ren	10,15	—
Ban Xia (Jiang)	10,62	—
Gou Teng	10,70	—
Yuan Zhi	10,71	—
Chai Hu	10,97	—
Chuan Xiong	11,17	—
Hou Po	11,38	—
Ma Huang Gen	11,42	—
Mao Dong Qing	11,43	—
Shan Yao	11,64	—
Lian Qiao	12,17	—
Pi Pa Ye	12,38	—
He Huan Pi	12,42	—
Yin Yang Huo	12,81	—
Yan Hu Suo	13,09	—
Che Qian Zi	13,14	—
Tu Fu Ling	13,64	—
Dan Shen	13,84	—
Fu Zi	13,94	—
Tian Hua Fen	14,02	—
Fu Xiao Mai	14,03	—
Fu Ling	14,12	—
Bai Shao Yao	14,28	—
Sheng Jiang	14,54	—
Chen Pi	15,10	—
Gui Zhi	15,74	—
Yi Yi Ren	16,77	—
Tao Ren	17,20	—
Tai Zi Shen	17,41	—
Jiao Gu Lan	17,72	—
Gua Lou	18,20	—
Zhe Bei Mu	18,72	—
Bai Zi Ren	18,85	—
Jin Yin Hua	19,15	—
Fo Shou	19,19	—
Ma Huang	19,28	—
Qiang Huo	19,85	—
Hong Jing Tian	20,02	—
Fang Ji	20,05	—
Ci Wu Jia	21,14	—
Di Gu Pi	22,47	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zhu Ru	22,75	—
Cang Zhu	23,71	—
Qing Pi	23,90	—
Fu Shen	24,39	—
Wu Wei Zi	25,21	—
Du Zhong	26,04	—
Da Zao	26,06	—
Tian Men Dong	26,68	—
Mu Dan Pi	27,47	—
Long Yan Rou	27,82	—
Wang Bu Liu Xing	28,06	—
San Qi	28,25	—
Suan Zao Ren	28,43	—
Yu Zhu	29,30	—
Zhi Ke	29,91	—
Huang Lian	29,94	—
Gou Qi Zi	30,60	—
Dang Gui Wei	31,56	—
Zi Hua Di Ding	31,71	—
Dang Gui	34,87	—
Shan Yu Rou	35,46	—
Mang Xiao	35,60	—
Zhi Mu	36,25	—
Dang Shen	36,59	—
Sang Zhi	37,92	—
Huang Qin	37,99	—
Jie Geng	39,68	—
Chuang Mu Xiang	39,96	—
Ze Xie	41,00	—
Chi Shao (Yao)	41,88	—
Huang Bai	42,49	—
Bai Zhu	45,42	—
Bai He	45,48	—
Ban Zhi Lian	46,33	—
Gan Cao	46,65	—
Pu Gong Ying	47,84	—
Cang Er Zi	48,58	—
Chuan Lian Zi	48,80	—
Zi Su Zi	49,09	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ren Dong Teng* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62695	62695	0,00	6,94
62696	62696	0,00	4,86

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Rou Cong Rong
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60182-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Rou Cong Rong	1	0	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Rou Cong Rong* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	G072HS108SG1	62667	40	beim Lieferant
PhytoComm	Rou Cong Rong	G072HS108SG1	62668	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Rou Cong Rong*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Rou Cong Rong*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Rou Cong Rong	G072HS108SG1	62667 [†]	20
PhytoComm	Rou Cong Rong	G072HS108SG1	62668 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Rou Cong Rong*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 853 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 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 *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	80	0	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	0	0	0	853

Die Substanz/Substanzgruppe *Rou Cong Rong* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8323 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

[†]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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Rou Cong Rong* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Hu Zhang	17,58	—
Bai Hua She She Cao	17,79	—
Han Lian Cao	20,08	—
Zhi Shi	20,30	—
Xin Yi	23,66	—
Sha Ren	23,71	—
Pu Gong Ying	24,04	—
Huang Lian	25,05	—
Sang Ye	25,46	—
Xia Ku Cao	25,79	—
Fu Zi	26,45	—
Yi Mu Cao	26,99	—
Dan Zhu Ye	27,00	—
Gui Zhi	27,10	—
Yin Yang Huo	28,33	—
Gu Sui Bu	29,36	—
Bu Gu Zhi	29,50	—
Gou Teng	29,68	—
Xi Xian Cao	29,80	—
Wei Ling Xian	30,04	—
Huang Bo	31,12	—
Sang Ji Sheng	32,17	—
Cang Er Zi	32,60	—
Jiang Huang	32,75	—
Tu Fu Ling	33,04	—
Nü Zhen Zi	33,81	—
Shan Yao	35,80	—
Qiang Huo	35,91	—
Shen Qu	36,24	—
Xuan Shen	36,65	—
Wu Zhu Yu	37,19	—
Xu Duan	37,76	—
Yin Chen Hao	39,08	—
He Huan Pi	39,21	—
Ju Hua	40,08	—
Wu Wei Zi	41,79	—
Qing Pi	42,14	—
Wu Yao	42,49	—
Hong Jing Tian	44,91	—
Ma Bian Cao	45,43	—
Xian He Cao	46,45	—
Dan Shen	46,65	—
Jing Jie	47,04	—
Sang Bai Pi	48,98	—
Wu Mei	49,37	—
(Shi) Chang Pu	49,77	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Rou Cong Rong* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62668	62668	0,00	18,37
62667	62667	0,00	17,58

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Rou Gui
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60169-2020-03-11
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 *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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Rou Gui	3	0	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Rou Gui* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 39 821 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.
- 25 561 Spektren aus insgesamt 316 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 13047 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Rou Gui	H0617022	1
Phytocomm	Rou Gui	G069H0617323	1
Phytocomm	Rou Gui	g069h0617123	1
PhytoComm	Rou Gui	G069H0617123	2
PhytoComm	Rou Gui	G069H0617323	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 *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.

[†]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	9	236	4	25 552
Typ B	7	104	16	13 040
Typ C	1	0	6	846

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	99,9709 % (> 99,9560 %)	98,3333 % (> 97,0833 %)
Typ B	99,9273 % (> 99,8984 %)	86,6667 % (> 84,1667 %)
Typ C	99,7674 % (> 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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Rou Gui* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Lian Zi	2,90	—
Fu Xiao Mai	3,36	—
Zhu Ru	3,39	—
Ban Xia (Jiang)	5,71	—
Ji Li	6,57	—
Yi Yi Ren	6,83	—
Gui Zhi	7,10	—
Bai Bian Dou	7,42	—
Sheng Jiang	7,57	—
Ma Huang Gen	7,75	—
He Huan Pi	8,25	—
Bai Shao Yao	8,65	—
Gou Teng	8,94	—
Di Gu Pi	9,44	—
Bai Zi Ren	10,12	—
Fu Ling	11,01	—
Fu Shen	11,05	—
Ji Xue Teng	11,18	—
Ci Wu Jia	11,24	—
Ling Zhi	11,51	—
Shen Qu	11,83	—
Wang Bu Liu Xing	11,86	—
Tian Hua Fen	12,02	—
Zhe Bei Mu	12,68	—
Tao Ren	12,69	—
Tai Zi Shen	13,46	—
Huo Ma Ren	13,68	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fo Shou	14,28	—
Shan Yao	14,70	—
Gua Lou	15,07	—
Bai Xian Pi	15,52	—
Ye Jiao Teng	16,31	—
Pi Pa Ye	16,39	—
Lian Qiao	17,16	—
Yuan Zhi	18,32	—
Ren Dong Teng	18,43	—
Tian Men Dong	18,89	—
Long Yan Rou	20,21	—
Yu Jin	20,36	—
Chen Pi	20,43	—
Da Zao	21,93	—
Fu Zi	22,24	—
Chuan Xiong	22,64	—
Yan Hu Suo	23,58	—
Tu Fu Ling	24,50	—
Dang Shen	25,73	—
Dan Shen	25,83	—
Shan Yu Rou	26,73	—
Dang Gui Wei	26,97	—
Mao Dong Qing	27,07	—
San Qi	27,34	—
Wu Wei Zi	28,09	—
Fang Ji	28,41	—
Jiao Gu Lan	28,49	—
Che Qian Zi	28,58	—
Jin Yin Hua	29,28	—
Dan Dou Chi	29,88	—
Hou Po	30,36	—
Zhi Mu	30,51	—
Yin Yang Huo	31,65	—
Chai Hu	31,96	—
Yu Zhu	32,21	—
Cang Zhu	32,44	—
Dang Gui	32,51	—
Zhi Ke	33,66	—
Huang Qin	33,99	—
Ma Huang	34,20	—
Mang Xiao	37,42	—
Suan Zao Ren	38,39	—
Hong Jing Tian	38,39	—
Gou Qi Zi	41,89	—
Qing Pi	42,46	—
Qiang Huo	42,66	—
Huang Lian	43,62	—
Bai Zhu	44,95	—
Du Zhong	45,12	—
Ze Xie	45,49	—
Sang Zhi	46,14	—
Jie Geng	46,70	—
Mu Dan Pi	47,34	—
Gan Cao	47,87	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Rou Gui* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62444	62444	0,00	5,73
62188	62188	0,00	3,36
62271	62271	0,00	3,55
62272	62272	0,00	2,90
62443	62443	0,00	3,78
62187	62187	0,00	3,39

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ru Xiang
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	50370-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Ru Xiang	1	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ru Xiang* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 39 821 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.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Ru Xiang	G174H0820621	61935†	20
PhytoComm	Ru Xiang	G174H0820621	61936†	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Ru Xiang	G174H0820231	1
Phytocomm	Ru Xiang	G174H0820421	1
PhytoComm	Ru Xiang	G174H0820421	2

- 849 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 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 *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	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	0	0	4	849

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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8246 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

[†]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.

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ru Xiang* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Hua Shi	65,66	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ru Xiang* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	65,73
61936	61936	0,00	65,66

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **San Leng**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 60029-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
San Leng	1	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *San Leng* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 39 821 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.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	San Leng	G270H0311721	62235†	20
PhytoComm	San Leng	G270H0311721	62236†	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *San Leng*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	San Leng	g270h0311221	1
PhytoComm	San Leng	G270H0311221	1

- 851 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 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	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	4	1	1	847

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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,7132 % (> 99,1271 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

[†]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.

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *San Leng* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Di Gu Pi	10,37	—
Sang Zhi	10,61	—
Gui Zhi	11,39	—
Huang Qi	14,96	—
Jie Geng	15,52	—
Bai Zhu	16,82	—
Mu Dan Pi	17,02	—
Lu Gen	17,02	—
She Gan	17,13	—
Du Huo	18,52	—
Tian Hua Fen	18,70	—
Long Dan (Cao)	19,08	—
Gou Qi Zi	19,12	—
Dang Gui Wei	20,59	—
Dang Gui	21,26	—
Bai Shao Yao	21,41	—
Dang Shen	21,51	—
Qin Jiao	22,07	—
Bai Mao Gen	22,32	—
Cang Zhu	22,67	—
Chuan Xiong	23,75	—
Ban Zhi Lian	23,80	—
(Shi) Chang Pu	24,42	—
Chi Shao (Yao)	24,83	—
Sheng Jiang	25,32	—
Chai Hu	25,61	—
Xiang Fu	25,62	—
(Huai) Niu Xi	26,01	—
Gan Jiang	26,34	—
Bai He	26,36	—
Gua Lou	26,64	—
Chuan Lian Zi	27,77	—
Qing Pi	28,72	—
Sha Shen (Bei)	28,94	—
Mai Men Dong	30,26	—
Mu Gua	31,02	—
Zhi Mu	31,07	—
Mang Xiao	31,08	—
San Qi	31,56	—
Ba Ji Tian	31,66	—
Zi Wan	32,03	—
Ji Li	34,58	—
E Zhu	35,21	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tu Fu Ling	35,71	—
Lian Qiao	35,79	—
Lai Fu Zi	35,82	—
Mai Ya	35,94	—
Huo Ma Ren	37,06	—
Shan Yao	37,81	—
Da Zao	37,87	—
Wu Yao	38,32	—
Zhi Ke	38,78	—
Yuan Zhi	38,87	—
Fang Feng	39,22	—
Lian Zi	39,31	—
Yi Mu Cao	40,04	—
Ze Xie	40,15	—
Bai Xian Pi	40,30	—
Cang Er Zi	40,54	—
Tian Men Dong	40,85	—
Ji Xue Teng	41,00	—
Huang Lian	41,18	—
Rou Gui	41,67	—
Jiang Huang	42,19	—
Wu Wei Zi	42,38	—
Jin Yin Hua	43,09	—
Gou Teng	43,36	—
Zi Su Zi	44,07	—
Chen Pi	44,16	—
Hong Jing Tian	44,54	—
Zhu Ling	44,64	—
Yan Hu Suo	45,30	—
Hou Po	45,66	—
Xie Bai	45,76	—
Fu Ling	45,76	—
Dan Shen	45,91	—
Zhe Bei Mu	46,06	—
Ye Jiao Teng	46,11	—
Gan Cao	46,30	—
Ku Shen	46,45	—
Fo Shou	46,96	—
Dan Dou Chi	47,37	—
Ren Dong Teng	47,50	—
Niu Bang Zi	48,00	—
Xian He Cao	48,54	—
Shan Yu Rou	49,21	—
Bai Bian Dou	49,92	—
Sha Ren	49,92	—
Shen Qu	50,06	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *San Leng* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand*

zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62236	62236	0,00	10,88
62235	62235	0,00	10,37

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **San Qi**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 60415-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
San Qi	3	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *San Qi* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
PhytoComm	San Qi	G203HS030SL1	62701	40	beim Lieferant
PhytoComm	San Qi	G203HS030SL1	62702	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *San Qi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 561 Spektren aus insgesamt 316 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *San Qi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	San Qi	G203H0312621	62135 [†]	20
PhytoComm	San Qi	G203H0312621	62136 [†]	20
PhytoComm	San Qi	G203H0312721	62245 [†]	20
PhytoComm	San Qi	G203H0312721	62246 [†]	20
PhytoComm	San Qi	G203HS030SL1	62701 [†]	20
PhytoComm	San Qi	G203HS030SL1	62702 [†]	20

- 13047 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *San Qi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	San Qi	g203h0312021	1

- 852 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 515 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	240	0	25 561
Typ B	0	120	0	13 047
Typ C	2	0	1	850

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

[†]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.

gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9421 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	99,6512 % (> 99,0683 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *San Qi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chuan Xiong	7,96	—
Lian Qiao	8,68	—
Shan Yao	8,89	—
Yuan Zhi	9,86	—
Dang Shen	9,86	—
Pi Pa Ye	10,20	—
Bai Bian Dou	10,50	—
Bai Shao Yao	10,58	—
Shan Yu Rou	11,03	—
Cang Zhu	11,55	—
Bai Zi Ren	11,78	—
Ji Li	12,36	—
Chuan Lian Zi	12,43	—
Sheng Jiang	12,97	—
Suan Zao Ren	14,92	—
Lai Fu Zi	15,66	—
Huo Ma Ren	16,01	—
Jiao Gu Lan	16,03	—
Ban Xia (Jiang)	16,16	—
Zhe Bei Mu	16,23	—
Zhi Mu	16,34	—
Jin Yin Hua	16,38	—
Dang Gui	16,56	—
Gua Lou	16,81	—
Jie Geng	17,00	—
Gou Qi Zi	17,52	—
Lian Zi	17,58	—
Dang Gui Wei	17,68	—
Bai He	18,32	—
Gan Jiang	18,34	—
Tian Hua Fen	18,39	—
Di Gu Pi	18,47	—
Shen Qu	18,49	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ren Dong Teng	18,50	—
Mai Men Dong	18,80	—
Chen Pi	19,25	—
Fu Xiao Mai	19,39	—
Bai Zhu	19,46	—
Tai Zi Shen	19,56	—
Yu Zhu	19,69	—
Mao Dong Qing	19,97	—
Rou Gui	20,05	—
He Huan Pi	20,30	—
Sang Zhi	20,53	—
Wu Wei Zi	20,68	—
Mu Dan Pi	20,69	—
Hou Po	21,27	—
Qing Pi	21,28	—
Mu Gua	21,45	—
Ye Jiao Teng	21,65	—
Zi Su Zi	21,70	—
Chuang Mu Xiang	21,83	—
Zhu Ru	21,87	—
Fu Zi	21,95	—
Gui Zhi	22,58	—
Cang Er Zi	23,07	—
Ling Zhi	23,68	—
Fu Ling	23,93	—
E Zhu	24,79	—
Ci Wu Jia	25,21	—
Fang Ji	25,30	—
Dan Shen	25,75	—
Zhi Ke	26,01	—
Tu Fu Ling	26,50	—
Mang Xiao	27,09	—
Tao Ren	27,21	—
Gou Teng	27,59	—
Ji Xue Teng	27,92	—
Xiang Fu	27,94	—
Yi Yi Ren	28,08	—
Mo Yao	28,28	—
Da Zao	28,67	—
She Gan	29,76	—
Yan Hu Suo	29,99	—
Long Dan (Cao)	30,07	—
Huang Qin	30,66	—
Bai Xian Pi	30,94	—
Fo Shou	31,35	—
Qiang Huo	31,58	—
(Shi) Chang Pu	31,63	—
Gan Cao	31,65	—
Chai Hu	31,70	—
Tian Men Dong	31,86	—
San Leng	31,90	—
Che Qian Zi	32,24	—
Mai Ya	32,31	—
Yin Yang Huo	32,72	—
Ku Shen	33,04	—
Wang Bu Liu Xing	33,84	—
Hong Jing Tian	33,96	—
Long Yan Rou	34,02	—
Ma Huang	35,13	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dan Dou Chi	35,43	—
Yu Jin	35,49	—
Huang Qi	35,62	—
Qin Jiao	36,29	—
Jiang Huang	36,37	—
Niu Bang Zi	36,42	—
Du Huo	36,83	—
Xie Bai	38,32	—
Zi Wan	38,71	—
Ban Zhi Lian	39,44	—
Ba Ji Tian	39,54	—
Bai Mao Gen	40,00	—
Du Zhong	40,64	—
Ma Huang Gen	40,66	—
Dong Gua Zi	41,62	—
Ze Xie	41,63	—
Zi Hua Di Ding	42,21	—
Chi Shao (Yao)	42,52	—
Lu Gen	43,21	—
Yi Mu Cao	43,29	—
Huang Lian	45,09	—
Fang Feng	45,75	—
(Huai) Niu Xi	46,41	—
Sha Shen (Bei)	46,65	—
Wei Ling Xian	47,02	—
Fu Shen	48,26	—
(Bai) Dou Kou	49,45	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *San Qi* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62245	62245	0,00	12,99
62135	62135	0,00	13,05
62701	62701	0,00	8,88
62702	62702	0,00	7,96
62246	62246	0,00	12,97
62136	62136	0,00	12,43

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Sang Bai Pi**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 50287-2020-03-11
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 *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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Sang Bai Pi	1	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Sang Bai Pi* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	G161H1042822	62471	40	beim Lieferant
PhytoComm	Sang Bai Pi	G161H1042822	62472	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sang Bai Pi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Sang Bai Pi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Sang Bai Pi	G161H1042822	62471 [†]	20
PhytoComm	Sang Bai Pi	G161H1042822	62472 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Sang Bai Pi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Sang Bai Pi	G161H1042321	1
PhytoComm	Sang Bai Pi	G161H1042321	2
PhytoComm	Sang Bai Pi	G161H1042322	1

- 849 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 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	80	0	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	1	0	4	848

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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,7674 % (> 99,1797 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Sang Bai Pi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dan Zhu Ye	14,49	—
Nü Zhen Zi	16,41	—
Sang Ji Sheng	17,34	—
Jing Jie	18,02	—
Bu Gu Zhi	19,23	—
Xu Duan	21,70	—
He Shou Wu	22,40	—
Gu Sui Bu	22,75	—
Ma Bian Cao	25,64	—
Yin Chen Hao	25,85	—
Yin Yang Huo	26,57	—
He Huan Pi	26,85	—
Jin Qian Cao	27,21	—
Xian He Cao	27,49	—
Du Zhong	28,20	—
Yi Mu Cao	28,87	—
(Sheng) Di Huang	30,89	—
Ge Gen	31,79	—
Wu Jia Pi	33,29	—
Chen Pi	36,30	—
Gui Zhi	36,54	—
Yu Jin	38,01	—
Fang Feng	38,65	—
Gou Teng	38,92	—
Qiang Huo	39,43	—
Huang Bo	40,06	—
Sha Ren	40,10	—
Mang Xiao	40,22	—
Dan Shen	40,50	—
Fu Zi	40,86	—
Hong Jing Tian	41,63	—
Wu Zhu Yu	41,95	—
Hou Po	42,25	—
Pu Gong Ying	42,93	—
Lu Gen	43,78	—
Hu Zhang	43,83	—
Ji Li	44,17	—
Wu Yao	45,75	—
Jiang Huang	46,45	—
Huang Lian	47,32	—
Hua Shi	49,27	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Sang Bai Pi* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62471	62471	0,00	16,32
62472	62472	0,00	14,49

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Sang Ji Sheng**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 60142-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Sang Ji Sheng	2	0	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Sang Ji Sheng* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 39 821 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.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 13 087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Sang Ji Sheng	g146h1045222	1
PhytoComm	Sang Ji Sheng	G146H1045522	4
PhytoComm	Sang Ji Sheng	G146H1045322	1

- 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 *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	25 641
Typ B	0	80	0	13 087
Typ C	0	2	4	847

Die Substanz/Substanzgruppe *Sang Ji Sheng* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9422 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8235 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Sang Ji Sheng* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sang Bai Pi	15,88	—
Gu Sui Bu	18,82	—
Ge Gen	23,41	—
Xian He Cao	24,12	—
Hong Jing Tian	25,92	—
Xu Duan	25,98	—
He Shou Wu	26,82	—
Wu Zhu Yu	31,78	—
Yin Yang Huo	32,12	—
Zhi Shi	32,68	—
Nü Zhen Zi	33,08	—
He Huan Pi	34,32	—
Yu Jin	34,72	—
Yi Mu Cao	35,04	—
Dan Zhu Ye	36,14	—
Bu Gu Zhi	36,40	—
Mang Xiao	37,03	—
Yin Chen Hao	37,31	—
Dan Shen	38,52	—
Jing Jie	38,77	—
Chen Pi	38,82	—
Ma Bian Cao	39,50	—
Qiang Huo	39,50	—
Hou Po	40,86	—
Fang Feng	42,07	—
Lu Gen	42,83	—
Gui Zhi	43,92	—
Fu Zi	44,60	—
Huang Bo	44,96	—
Huang Jing	45,31	—
Sha Ren	45,33	—
Wu Yao	45,51	—
Hua Shi	49,26	—
Ji Li	50,02	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Sang Ji Sheng* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	15,88
62346	62346	0,00	17,48
62345	62345	0,00	17,37
62544	62544	0,00	16,12

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Sang Ye**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 60079-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Sang Ye	1	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Sang Ye* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	G162HS206RQ1	62461	40	beim Lieferant
PhytoComm	Sang Ye	G162HS206RQ1	62462	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sang Ye*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Sang Ye*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Sang Ye	G162HS206RQ1	62461 [†]	20
PhytoComm	Sang Ye	G162HS206RQ1	62462 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Sang Ye*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Sang Ye	G162H1043421	2
Phytocomm	Sang Ye	G162H1043121	1
Phytocomm	Sang Ye	G162H1043421	2

- 848 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 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	80	0	25 721
Typ B	1	40	0	13 126
Typ C	0	0	5	848

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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	99,9964 % (> 99,9676 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8240 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Sang Ye* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Pu Gong Ying	11,98	—
Shan Yao	13,12	—
Huang Lian	13,25	—
Xia Ku Cao	17,66	—
Xin Yi	18,01	—
Tu Fu Ling	18,60	—
Xi Xian Cao	18,92	—
Wu Mei	19,44	—
Wu Wei Zi	20,04	—
Qiang Huo	20,77	—
Nü Zhen Zi	20,90	—
Gui Zhi	21,05	—
Qing Pi	21,33	—
Fu Zi	21,97	—
Dan Shen	21,99	—
Du Zhong	22,41	—
Cang Er Zi	23,28	—
Mao Dong Qing	24,51	—
Zhi Ke	24,85	—
Fang Ji	25,07	—
Jiang Huang	26,94	—
Hong Jing Tian	27,75	—
Hu Zhang	28,25	—
Huang Bai	28,79	—
Hong Hua	29,04	—
Yin Yang Huo	30,24	—
Hou Po	30,46	—
Ye Jiao Teng	31,46	—
Yi Mu Cao	32,20	—
Jiao Gu Lan	32,25	—
Ma Huang	32,63	—
Han Lian Cao	33,73	—
Yu Jin	33,75	—
Chai Hu	33,83	—
Shen Qu	34,99	—
Jin Yin Hua	36,82	—
Ze Xie	37,08	—
Bai Xian Pi	37,67	—
Shan Yu Rou	37,79	—
Pi Pa Ye	37,82	—
Di Gu Pi	38,42	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zi Hua Di Ding	38,87	—
Wu Yao	39,75	—
Yan Hu Suo	40,00	—
Chuan Xiong	40,68	—
Xu Duan	40,81	—
Wang Bu Liu Xing	40,83	—
Bu Gu Zhi	41,24	—
Bai Shao Yao	41,41	—
Mang Xiao	42,06	—
Bai Zhu	42,16	—
He Huan Pi	42,31	—
Dan Dou Chi	42,61	—
Xiang Fu	42,80	—
Sha Ren	42,90	—
Bai Mao Gen	43,38	—
Chi Shao (Yao)	43,73	—
Bai Hua She She Cao	44,31	—
Lian Qiao	44,72	—
Che Qian Zi	44,84	—
Ren Dong Teng	45,73	—
Gan Cao	45,82	—
Ling Zhi	46,06	—
Gua Lou	46,29	—
(Shi) Chang Pu	46,82	—
Gou Qi Zi	47,69	—
Wei Ling Xian	47,77	—
Lu Gen	47,77	—
Lian Zi	48,21	—
Ji Xue Teng	48,28	—
Mu Dan Pi	48,39	—
E Zhu	48,70	—
Bai Bian Dou	49,17	—
Sang Zhi	49,26	—
Huang Qin	49,62	—
Zhi Zi	49,66	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Sang Ye* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62462	62462	0,00	11,98
62461	62461	0,00	13,12

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Sang Zhi**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 60091-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Sang Zhi	3	0	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Sang Zhi* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 39 821 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.
- 25 561 Spektren aus insgesamt 316 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 13 047 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 853 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 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 *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	240	0	25 561
Typ B	0	119	1	13 047
Typ C	8	0	0	845

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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9421 %)	99,1667 % (> 96,6667 %)
Typ C	98,6728 % (> 98,0890 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Sang Zhi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Di Gu Pi	5,81	—
Gui Zhi	6,85	—
Ji Li	9,48	—
Jie Geng	9,70	—
Chuan Lian Zi	10,90	—
Tian Hua Fen	11,06	—
Xiang Fu	11,23	—
San Leng	11,49	—
Gua Lou	12,91	—
Sha Shen (Bei)	13,12	—
Long Dan (Cao)	13,65	—
Qing Pi	13,68	—
E Zhu	14,13	—
Chuan Xiong	14,58	—
Ba Ji Tian	14,70	—
Chai Hu	15,06	—
Dang Gui Wei	15,57	—
(Shi) Chang Pu	15,57	—
Gan Jiang	15,88	—
Dang Gui	16,16	—
Bai Mao Gen	16,18	—
Bai Zhu	16,38	—
Sheng Jiang	17,40	—
She Gan	17,42	—
(Huai) Niu Xi	18,05	—
Du Huo	18,52	—
Lu Gen	18,63	—
Cang Er Zi	18,79	—
Gou Qi Zi	19,13	—
Mu Dan Pi	19,74	—
Huang Qi	20,16	—
Cang Zhu	20,23	—
Dang Shen	20,70	—
Zhi Mu	21,16	—
Huo Ma Ren	21,36	—
Yan Hu Suo	21,75	—
Jiang Huang	21,78	—
Yi Mu Cao	22,07	—
Bai He	22,55	—
Zi Wan	22,71	—
Zi Su Zi	22,82	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Qin Jiao	22,91	—
Xie Bai	22,93	—
Lai Fu Zi	23,28	—
Shan Yao	23,60	—
Ze Xie	23,90	—
San Qi	24,36	—
Niu Bang Zi	24,88	—
Mang Xiao	24,95	—
Fang Feng	25,67	—
Ban Zhi Lian	25,83	—
Lian Qiao	27,19	—
Tu Fu Ling	27,31	—
(Bai) Dou Kou	28,15	—
Mu Gua	28,69	—
Chi Shao (Yao)	29,00	—
Ku Shen	29,12	—
Mai Ya	29,20	—
Yuan Zhi	29,44	—
Hou Po	29,69	—
Chen Pi	30,02	—
He Huan Pi	30,20	—
Sha Ren	30,33	—
Wu Yao	30,37	—
Mai Men Dong	30,44	—
Bai Shao Yao	30,93	—
Wu Wei Zi	32,15	—
Lian Zi	33,13	—
Pu Gong Ying	33,28	—
Xian He Cao	33,40	—
Zhu Ling	33,58	—
Jin Yin Hua	33,63	—
Bai Bian Dou	34,24	—
Huang Lian	34,48	—
Hong Jing Tian	35,39	—
Bai Xian Pi	36,16	—
Zhi Ke	36,35	—
Qiang Huo	37,34	—
Fu Ling	37,77	—
Gou Teng	38,49	—
Tian Men Dong	38,55	—
Rou Gui	38,80	—
Ren Dong Teng	38,84	—
Wang Bu Liu Xing	39,49	—
Da Zao	39,77	—
Wei Ling Xian	40,25	—
Ji Xue Teng	40,33	—
Fang Ji	41,38	—
Yu Jin	41,54	—
Gan Cao	41,98	—
Dong Gua Zi	42,04	—
Fo Shou	42,05	—
Fu Zi	42,19	—
Shan Yu Rou	42,42	—
Mo Yao	42,67	—
Ban Xia (Jiang)	42,87	—
Zhe Bei Mu	42,95	—
Ju Hua	43,37	—
Ye Jiao Teng	43,61	—
Che Qian Zi	44,36	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dan Dou Chi	44,37	—
Xin Yi	44,53	—
Zhi Zi	46,02	—
Shen Qu	47,00	—
Dan Shen	47,11	—
Yin Yang Huo	47,68	—
Zi Hua Di Ding	48,00	—
Du Zhong	48,20	—
Yi Yi Ren	49,04	—
Jiao Gu Lan	49,27	—
Pi Pa Ye	49,76	—
Zhu Ru	49,81	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Sang Zhi* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	9,44
61969	61969	0,00	9,48
61970	61970	0,00	9,81
62360	62360	0,00	9,10
62473	62473	0,00	5,81
62474	62474	0,00	5,84

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Sha Ren**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 60184-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Sha Ren	3	0	4

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Sha Ren* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	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
PhytoComm	Sha Ren	G018H0939922	62763	40	beim Lieferant
PhytoComm	Sha Ren	G018H0939922	62764	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sha Ren*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 561 Spektren aus insgesamt 316 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Sha Ren*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Sha Ren	G018H0939622	62095 [†]	20
PhytoComm	Sha Ren	G018H0939622	62096 [†]	20
PhytoComm	Sha Ren	G018H0939821	62401 [†]	20
PhytoComm	Sha Ren	G018H0939821	62404 [†]	20
PhytoComm	Sha Ren	G018H0939922	62763 [†]	20
PhytoComm	Sha Ren	G018H0939922	62764 [†]	20

- 13047 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Sha Ren	H0939022	1
Phytocomm	Sha Ren	G018H0939321	1
Phytocomm	Sha Ren	g018h0939321	1
Phytocomm	Sha Ren	G018H0939522	1
PhytoComm	Sha Ren	G018H0939523	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 *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.

[†]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	240	0	25 561
Typ B	0	120	0	13 047
Typ C	1	0	5	847

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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9421 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	99,8837 % (> 99,2957 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Sha Ren* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Jing Jie	11,96	—
Dan Zhu Ye	12,14	—
Gui Zhi	13,30	—
Gu Sui Bu	15,04	—
Wu Jia Pi	15,13	—
Fu Zi	15,38	—
Du Zhong	15,99	—
Bu Gu Zhi	16,10	—
Yin Chen Hao	17,66	—
Yu Jin	17,72	—
Chen Pi	18,25	—
Yi Mu Cao	18,25	—
Sang Bai Pi	18,62	—
Wu Yao	18,68	—
Jiang Huang	18,95	—
(Sheng) Di Huang	19,44	—
Wu Zhu Yu	20,11	—
Xu Duan	20,59	—
He Shou Wu	21,07	—
Yu Xing Cao	21,98	—
(Bai) Dou Kou	23,32	—
Xian He Cao	23,47	—
Yin Yang Huo	23,76	—
Sang Ji Sheng	24,21	—
Ma Bian Cao	24,54	—
Ji Li	24,73	—
He Huan Pi	26,08	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Lu Gen	26,13	—
Tu Fu Ling	26,17	—
Xuan Shen	27,63	—
Jin Qian Cao	27,78	—
Hong Jing Tian	28,09	—
Dan Shen	28,96	—
Chai Hu	29,57	—
Hou Po	30,42	—
Mang Xiao	30,44	—
Xiang Fu	30,44	—
Pu Gong Ying	30,93	—
Mu Dan Pi	32,37	—
Fang Feng	32,43	—
(Shi) Chang Pu	32,69	—
Yan Hu Suo	32,72	—
Qiang Huo	34,12	—
Shan Yao	34,54	—
Sang Ye	35,09	—
Huang Bo	36,09	—
She Gan	36,29	—
Nü Zhen Zi	36,31	—
Sang Zhi	36,48	—
Lian Qiao	36,83	—
E Zhu	37,14	—
Gou Qi Zi	37,41	—
Gua Lou	37,41	—
Huo Ma Ren	38,47	—
Gan Jiang	38,78	—
Hu Zhang	39,45	—
Zi Wan	39,69	—
Zhi Shi	40,11	—
Gou Teng	40,16	—
Xia Ku Cao	40,18	—
Ze Xie	40,18	—
Qing Pi	40,32	—
Ge Gen	40,82	—
Tian Hua Fen	41,70	—
Guang Huo Xiang	42,04	—
Xie Bai	42,10	—
Bai Hua She She Cao	42,16	—
Qing Hao	42,31	—
Chuan Xiong	42,62	—
Huang Jing	43,21	—
Zhi Ke	43,23	—
Wang Bu Liu Xing	43,33	—
Sha Shen (Bei)	43,39	—
Cang Er Zi	43,46	—
Xin Yi	44,12	—
Dang Gui	44,38	—
Huang Lian	45,06	—
Di Gu Pi	45,31	—
Zi Su Zi	45,54	—
Dang Gui Wei	46,16	—
Hua Shi	47,30	—
Ku Shen	47,49	—
Niu Bang Zi	48,23	—
Xi Xian Cao	48,50	—
Shu Di (Huang)	48,92	—
Tu Si Zi	49,00	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ba Ji Tian	49,23	—
Han Lian Cao	49,34	—
Wei Ling Xian	49,77	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Sha Ren* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	13,30
62401	62401	0,00	13,32
62095	62095	0,00	12,49
62764	62764	0,00	12,14
62096	62096	0,00	11,96
62763	62763	0,00	12,55

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Sha Shen (Bei)**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 60200-2020-03-11
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Sha Shen (Bei); Glehniae radix

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Sha Shen (Bei)* 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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Sha Shen (Bei)	1	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Sha Shen (Bei)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 Shen (Bei)* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Sha Shen (Bei)	G117H0754821	62587	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 40 Spektren von 1 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sha Shen (Bei)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 25 761 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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.

- 79 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sha Shen (Bei)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Sha Shen (Bei)	G117H0754821	62587 [†]	20
PhytoComm	Sha Shen (Bei)	G117H0754821	62588	59

- 13 088 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren

wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sha Shen (Bei)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Sha Shen (Bei)	G117H0754322	4

- 849 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 515 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 Shen (Bei)* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Sha Shen (Bei)* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem 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	25 761
Typ B	0	79	0	13 088
Typ C	0	0	4	849

Die Substanz/Substanzgruppe *Sha Shen (Bei)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9705 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9422 %)	100,0000 % (> 92,4051 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8246 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

[†]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.

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Sha Shen (Bei)* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
E Zhu	9,23	—
Ji Li	10,58	—
Sang Zhi	11,70	—
Yan Hu Suo	13,44	—
Jiang Huang	17,09	—
Sheng Jiang	17,31	—
(Bai) Dou Kou	17,88	—
Di Gu Pi	18,25	—
Chuan Lian Zi	18,51	—
Long Dan (Cao)	18,76	—
Ba Ji Tian	19,77	—
Cang Er Zi	20,03	—
Gui Zhi	21,61	—
Chuan Xiong	21,68	—
San Qi	22,58	—
Mang Xiao	22,82	—
Sha Ren	23,24	—
Yi Mu Cao	23,29	—
Gan Jiang	23,41	—
(Huai) Niu Xi	23,45	—
Chai Hu	23,87	—
Zi Su Zi	24,03	—
Bai He	24,69	—
He Huan Pi	25,08	—
Tu Fu Ling	25,18	—
Wang Bu Liu Xing	25,40	—
Mai Ya	26,29	—
Lai Fu Zi	26,29	—
Zhu Ling	26,61	—
Mu Dan Pi	26,75	—
Lu Gen	27,11	—
Huo Ma Ren	27,13	—
Shan Yao	27,21	—
Dang Gui	27,26	—
She Gan	27,43	—
Xiang Fu	27,50	—
Bai Bian Dou	28,46	—
Du Huo	29,08	—
Tian Hua Fen	29,67	—
Dang Shen	29,71	—
Xie Bai	29,95	—
Gua Lou	30,27	—
Hou Po	30,61	—
(Shi) Chang Pu	30,64	—
Wu Yao	31,19	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
San Leng	31,21	—
Zhi Mu	31,97	—
Chen Pi	33,01	—
Huang Lian	33,05	—
Niu Bang Zi	33,26	—
Yuan Zhi	33,51	—
Dang Gui Wei	33,58	—
Mo Yao	33,60	—
Jie Geng	33,71	—
Fang Feng	33,92	—
Gou Qi Zi	34,46	—
Qing Pi	34,60	—
Zi Wan	34,66	—
Xian He Cao	35,02	—
Fu Ling	35,43	—
Bai Zhu	35,71	—
Yu Jin	36,11	—
Ban Zhi Lian	37,08	—
Fang Ji	37,51	—
Cang Zhu	37,64	—
Mai Men Dong	37,67	—
Ban Xia (Jiang)	38,29	—
Lian Qiao	38,61	—
Rou Gui	38,69	—
Lian Zi	38,83	—
Bai Mao Gen	40,08	—
Fu Zi	40,28	—
Huang Qi	40,67	—
Xin Yi	41,02	—
Qin Jiao	41,14	—
Bai Xian Pi	42,10	—
Hong Jing Tian	42,89	—
Zhi Ke	44,24	—
Mu Gua	44,34	—
Qiang Huo	44,69	—
Wu Wei Zi	44,84	—
Pu Gong Ying	45,14	—
Ji Xue Teng	45,53	—
Da Zao	45,56	—
Du Zhong	46,99	—
Ze Xie	47,12	—
Gou Teng	47,17	—
Yin Yang Huo	47,38	—
Jin Yin Hua	48,39	—
Dan Dou Chi	48,72	—
Sang Ji Sheng	48,90	—
Ku Shen	49,02	—
Tian Men Dong	49,13	—
Sang Bai Pi	50,30	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Sha Shen (Bei)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede 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
62587	62587	0,00	9,23

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Shan Yao**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 60207-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Shan Yao	3	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Shan Yao* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 39 821 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.
- 25 561 Spektren aus insgesamt 316 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 13 047 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Shan Yao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Shan Yao	G091H0330521	2
PhytoComm	Shan Yao	G091H0330521	2

- 849 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 515 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	3	239	1	25 558
Typ B	10	118	2	13 037
Typ C	3	3	1	846

[†]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 *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	99,9830 % (> 99,9681 %)	99,5833 % (> 98,3333 %)
Typ B	99,8837 % (> 99,8548 %)	98,3333 % (> 95,8333 %)
Typ C	99,6512 % (> 99,0635 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Shan Yao* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Pi Pa Ye	3,83	—
Fu Zi	4,63	—
Lian Qiao	5,02	—
Bai Bian Dou	6,07	—
Ren Dong Teng	7,64	—
Ji Li	8,48	—
Shen Qu	9,53	—
Yuan Zhi	10,02	—
Wu Wei Zi	10,06	—
Huo Ma Ren	10,19	—
Bai Zi Ren	10,21	—
Chuan Xiong	10,29	—
Gua Lou	10,70	—
Jiao Gu Lan	12,09	—
Jin Yin Hua	12,29	—
Hou Po	12,29	—
Lian Zi	12,31	—
Tian Hua Fen	12,63	—
Bai Shao Yao	13,17	—
Tai Zi Shen	14,05	—
Zhe Bei Mu	14,46	—
Ban Xia (Jiang)	14,49	—
He Huan Pi	14,65	—
Cang Zhu	15,02	—
Ling Zhi	15,03	—
Dan Shen	15,09	—
Tu Fu Ling	15,40	—
San Qi	15,54	—
Chen Pi	16,11	—
Yan Hu Suo	16,30	—
Mao Dong Qing	16,86	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ji Xue Teng	17,03	—
Chai Hu	17,16	—
Fu Ling	17,81	—
Fang Ji	18,03	—
Fu Xiao Mai	18,35	—
Tao Ren	18,47	—
Shan Yu Rou	18,67	—
Che Qian Zi	18,82	—
Cang Er Zi	18,83	—
Sheng Jiang	18,88	—
Di Gu Pi	19,05	—
Bai Xian Pi	19,10	—
Yin Yang Huo	19,26	—
Rou Gui	19,48	—
Gou Teng	19,64	—
Ye Jiao Teng	20,19	—
Yu Jin	20,36	—
Mu Dan Pi	20,46	—
Dan Dou Chi	20,52	—
Gui Zhi	20,99	—
Hong Jing Tian	21,30	—
Ci Wu Jia	21,59	—
Yu Zhu	21,73	—
Zhu Ru	21,97	—
Ma Huang	22,46	—
Suan Zao Ren	22,71	—
Dang Gui	22,80	—
Gou Qi Zi	22,82	—
Qing Pi	23,06	—
Dang Shen	23,32	—
Dang Gui Wei	23,87	—
Hong Hua	24,22	—
Yi Yi Ren	24,79	—
Qiang Huo	25,44	—
Da Zao	26,06	—
Zhi Ke	26,39	—
Sang Ye	27,12	—
Bai Zhu	28,59	—
Ma Huang Gen	28,67	—
Chuang Mu Xiang	29,11	—
Zi Hua Di Ding	29,91	—
Du Zhong	30,08	—
Zhi Mu	30,10	—
Huang Qin	30,66	—
Wu Mei	31,37	—
Fo Shou	31,71	—
Huang Lian	31,78	—
Yi Mu Cao	33,14	—
Gan Cao	34,61	—
Sang Zhi	35,38	—
Tian Men Dong	35,72	—
Long Yan Rou	36,07	—
Wang Bu Liu Xing	36,41	—
Ze Xie	37,57	—
Chi Shao (Yao)	38,45	—
Mang Xiao	38,71	—
Huang Bai	40,73	—
Fu Shen	40,78	—
Jie Geng	42,01	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Xi Xian Cao	43,39	—
Ku Shen	46,18	—
Bai Mao Gen	46,36	—
Chuan Lian Zi	46,36	—
Zi Wan	48,14	—
Niu Bang Zi	48,85	—
San Leng	49,11	—
Zi Su Zi	49,98	—
(Shi) Chang Pu	50,00	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Shan Yao* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62524	62524	0,00	10,06
62448	62448	0,00	3,92
62331	62331	0,00	12,40
62523	62523	0,00	10,46
62447	62447	0,00	3,83
62332	62332	0,00	12,53

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Shan Yu Rou**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 60226-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Shan Yu Rou	2	0	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Shan Yu Rou* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	G080HS027RH1	62269	40	beim Lieferant
PhytoComm	Shan Yu Rou	G080HS027RH1	62270	40	beim Lieferant
PhytoComm	Shan Yu Rou	G080HS027SK1	62571	40	beim Lieferant
PhytoComm	Shan Yu Rou	G080HS027SK1	62572	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 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.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Shan Yu Rou	G080HS027RH1	62269 [†]	20
PhytoComm	Shan Yu Rou	G080HS027RH1	62270 [†]	20
PhytoComm	Shan Yu Rou	G080HS027SK1	62571 [†]	20
PhytoComm	Shan Yu Rou	G080HS027SK1	62572 [†]	20

- 13 087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Shan Yu Rou	G080H0333221	1
Phytocomm	Shan Yu Rou	g080h0333221	1
Phytocomm	Shan Yu Rou	G080H0333421	1
PhytoComm	Shan Yu Rou	G080H0333621	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 *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	25 641
Typ B	0	80	0	13 087
Typ C	1	0	4	848

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:

[†]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.

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9422 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,8450 % (> 99,2573 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Shan Yu Rou* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dang Shen	9,29	—
Cang Zhu	9,58	—
Chuan Xiong	10,00	—
San Qi	10,44	—
Lian Qiao	12,53	—
Zhe Bei Mu	13,28	—
Pi Pa Ye	13,36	—
Dang Gui	13,92	—
Zhi Mu	14,05	—
Dang Gui Wei	14,36	—
Yuan Zhi	14,50	—
Mu Dan Pi	14,65	—
Jin Yin Hua	14,69	—
Bai Shao Yao	15,18	—
Gua Lou	15,21	—
Jiao Gu Lan	17,03	—
Gou Qi Zi	17,07	—
Wu Wei Zi	17,16	—
Di Gu Pi	17,93	—
Bai Zi Ren	18,04	—
Chen Pi	18,16	—
Shan Yao	19,10	—
Ren Dong Teng	19,28	—
He Huan Pi	19,39	—
Yu Zhu	19,46	—
Chuang Mu Xiang	19,52	—
Bai Bian Dou	19,75	—
Ye Jiao Teng	20,17	—
Tai Zi Shen	20,24	—
Ji Li	20,42	—
Zhi Ke	22,37	—
Gan Cao	23,28	—
Hou Po	24,28	—
Tu Fu Ling	24,31	—
Lian Zi	24,34	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tian Hua Fen	24,47	—
Tao Ren	24,84	—
Huo Ma Ren	25,02	—
Suan Zao Ren	25,28	—
Fu Zi	25,45	—
Fang Ji	26,05	—
Ban Xia (Jiang)	26,75	—
Huang Qin	26,95	—
Dan Shen	27,15	—
Ci Wu Jia	27,40	—
Zhu Ru	27,52	—
Bai Zhu	28,22	—
Fo Shou	28,31	—
Mao Dong Qing	29,43	—
Fu Ling	29,51	—
Shen Qu	29,96	—
Da Zao	30,14	—
Rou Gui	30,21	—
Qing Pi	30,36	—
Fu Xiao Mai	30,89	—
Yin Yang Huo	30,95	—
Ji Xue Teng	31,10	—
Jie Geng	31,46	—
Gou Teng	31,48	—
Ma Huang	31,49	—
Long Yan Rou	31,76	—
Yan Hu Suo	31,77	—
Sheng Jiang	31,92	—
Yi Yi Ren	33,90	—
Gui Zhi	33,92	—
Sang Zhi	34,22	—
Mai Men Dong	34,28	—
Hong Jing Tian	34,41	—
Bai Xian Pi	34,68	—
Chai Hu	34,74	—
Che Qian Zi	34,75	—
Tian Men Dong	35,61	—
Chi Shao (Yao)	36,26	—
San Leng	37,04	—
(Shi) Chang Pu	37,40	—
Ling Zhi	37,55	—
Zi Hua Di Ding	38,94	—
Hong Hua	39,21	—
Ze Xie	39,63	—
Cang Er Zi	40,34	—
Qiang Huo	41,06	—
Huang Lian	41,13	—
Mang Xiao	41,30	—
Dan Dou Chi	43,10	—
Du Zhong	44,27	—
Sang Ye	45,84	—
Yu Jin	46,01	—
Zi Wan	46,83	—
Huang Qi	47,92	—
Yi Mu Cao	47,93	—
Wang Bu Liu Xing	48,77	—
Bai Mao Gen	49,82	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Shan Yu Rou* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	9,58
62571	62571	0,00	11,96
62270	62270	0,00	9,29
62572	62572	0,00	12,33

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **She Gan**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 60335-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
She Gan	1	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *She Gan* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 39 821 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.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	She Gan	G048H1034621	61771 [†]	20
PhytoComm	She Gan	G048H1034621	61828 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Charge-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *She Gan*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	She Gan	G048H1034422	1

- 852 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 515 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	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	10	0	1	842

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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,0289 % (> 98,4461 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *She Gan* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gou Qi Zi	7,20	—
Bai Mao Gen	10,94	—
Dang Gui Wei	11,31	—
Du Huo	12,72	—
Huang Qi	13,61	—
Zi Wan	16,53	—
Chai Hu	16,98	—
(Huai) Niu Xi	17,16	—
Mu Dan Pi	17,93	—
Dang Gui	17,94	—
Chuan Xiong	18,12	—
Cang Zhu	18,52	—
Jie Geng	18,71	—
Sang Zhi	19,31	—
Zhi Mu	19,55	—
San Leng	19,86	—
Bai Shao Yao	19,93	—
Lu Gen	21,02	—
Gui Zhi	22,65	—
Mu Gua	23,55	—
Lian Qiao	23,75	—
Bai Zhu	24,36	—
Long Dan (Cao)	24,54	—
Dang Shen	24,60	—
Chi Shao (Yao)	25,06	—
Fang Feng	26,18	—
Gua Lou	26,60	—
Qing Pi	26,90	—
Yuan Zhi	27,18	—
Di Gu Pi	28,45	—
Ju Hua	29,17	—
Hong Jing Tian	29,30	—
(Shi) Chang Pu	29,51	—
Qin Jiao	30,27	—
Xiang Fu	30,35	—
Mang Xiao	31,43	—
Gan Jiang	31,46	—
Chen Pi	32,69	—
Wu Yao	33,36	—
Ba Ji Tian	33,49	—
Ji Li	34,21	—
Zhi Ke	34,71	—
Ze Xie	35,07	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Hou Po	35,35	—
Lai Fu Zi	37,78	—
Xie Bai	39,26	—
E Zhu	39,30	—
Yi Mu Cao	39,63	—
Tu Fu Ling	40,31	—
Tian Hua Fen	40,88	—
Ku Shen	42,18	—
Sha Shen (Bei)	42,45	—
Wei Ling Xian	42,60	—
Xian He Cao	42,82	—
Huo Ma Ren	42,92	—
Bai He	43,06	—
Mai Men Dong	43,27	—
Jiang Huang	44,14	—
Sheng Jiang	44,32	—
Da Zao	44,86	—
Chuan Lian Zi	45,37	—
Niu Bang Zi	45,39	—
Shan Yao	45,89	—
Gan Cao	47,49	—
Ban Zhi Lian	47,78	—
Zi Su Zi	48,01	—
Wu Wei Zi	48,26	—
Huang Lian	49,25	—
He Huan Pi	49,77	—
Jin Yin Hua	49,86	—
Lian Zi	50,13	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *She Gan* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	7,20
61828	61828	0,00	7,34

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Shen Qu**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 60020-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Shen Qu	3	0	4

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Shen Qu* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	G156H0935621	62259	40	beim Lieferant
PhytoComm	Shen Qu	G156H0935621	62260	40	beim Lieferant
PhytoComm	Shen Qu	G156HS222RP1	62459	40	beim Lieferant
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 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Shen Qu*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 561 Spektren aus insgesamt 316 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Shen Qu*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
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

- 13047 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
phytoComm	Shen Qu	g156h0935421	1
PhytoComm	Shen Qu	G156H0935521	1
PhytoComm	Shen Qu	G156H0935121	1
PhytoComm	Shen Qu	G156H0935521	1
PhytoComm	Shen Qu	G156H0935522	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 *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.

[†]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	240	0	25 561
Typ B	0	120	0	13 047
Typ C	1	1	4	847

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:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9421 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	99,9070 % (> 99,3190 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Shen Qu* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Huo Ma Ren	4,81	—
Bai Bian Dou	5,90	—
Ren Dong Teng	7,34	—
He Huan Pi	7,46	—
Lian Zi	8,63	—
Tian Hua Fen	8,96	—
Shan Yao	9,04	—
Ji Li	9,47	—
Tai Zi Shen	9,52	—
Pi Pa Ye	9,71	—
Tao Ren	9,92	—
Bai Shao Yao	10,06	—
Zhe Bei Mu	10,11	—
Ling Zhi	10,31	—
Lian Qiao	10,66	—
Ban Xia (Jiang)	10,72	—
Chuan Xiong	11,24	—
Fu Zi	11,32	—
Bai Zi Ren	11,86	—
Gua Lou	12,25	—
Gou Teng	12,62	—
Ji Xue Teng	12,70	—
Ye Jiao Teng	12,97	—
Sheng Jiang	13,32	—
Ci Wu Jia	13,42	—
Chen Pi	13,63	—
Rou Gui	13,84	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Xian Pi	13,86	—
Gui Zhi	14,02	—
Fu Ling	14,35	—
Di Gu Pi	14,56	—
Fu Xiao Mai	14,65	—
Dan Shen	15,09	—
Cang Er Zi	15,98	—
Yan Hu Suo	16,66	—
Yuan Zhi	17,17	—
Yu Jin	17,91	—
Yin Yang Huo	18,29	—
Mao Dong Qing	18,32	—
Dan Dou Chi	18,45	—
Hou Po	18,78	—
Tu Fu Ling	18,92	—
Jiao Gu Lan	18,92	—
Yi Yi Ren	19,06	—
Zhu Ru	19,13	—
Ma Huang Gen	19,24	—
Jin Yin Hua	19,78	—
Ma Huang	20,25	—
Che Qian Zi	20,53	—
Dong Kui Zi	20,59	—
Chai Hu	20,72	—
Hong Jing Tian	20,77	—
Fo Shou	21,15	—
San Qi	21,55	—
Cang Zhu	22,11	—
Yu Zhu	22,31	—
Da Zao	22,80	—
Fang Ji	22,90	—
Dang Gui Wei	23,29	—
Wu Wei Zi	25,64	—
Tian Men Dong	25,92	—
Zhi Ke	27,53	—
Dang Shen	27,91	—
Dang Gui	28,21	—
Shan Yu Rou	28,23	—
Qiang Huo	28,34	—
Gou Qi Zi	29,00	—
Long Yan Rou	29,48	—
Zhi Mu	29,54	—
Qing Pi	30,33	—
Wang Bu Liu Xing	30,72	—
Fu Shen	31,50	—
Mu Dan Pi	31,51	—
Zhi Zi	31,77	—
Suan Zao Ren	31,84	—
Huang Qin	32,42	—
Huang Lian	33,48	—
Du Zhong	35,37	—
Sang Zhi	36,26	—
Mang Xiao	37,58	—
Ze Xie	38,33	—
Bai Zhu	39,01	—
Zi Hua Di Ding	39,31	—
Jie Geng	39,45	—
Chuang Mu Xiang	39,51	—
Gan Cao	39,60	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chi Shao (Yao)	40,48	—
Jiang Huang	45,50	—
Ku Shen	45,78	—
Chuan Lian Zi	46,24	—
Nü Zhen Zi	48,83	—
Yi Mu Cao	50,24	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Shen Qu* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62459	62459	0,00	5,19
62468	62468	0,00	15,98
62259	62259	0,00	25,84
62467	62467	0,00	16,02
62260	62260	0,00	25,33
62460	62460	0,00	4,81

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Sheng Jiang
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60017-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Sheng Jiang	2	0	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Sheng Jiang* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	G253H0534623	62141	40	beim Lieferant
PhytoComm	Sheng Jiang	G253H0534623	62142	40	beim Lieferant
PhytoComm	Sheng Jiang	G253HS085SK1	62549	40	beim Lieferant
PhytoComm	Sheng Jiang	G253HS085SK1	62550	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sheng Jiang*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Sheng Jiang*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Sheng Jiang	G253H0534623	62141 [†]	20
PhytoComm	Sheng Jiang	G253H0534623	62142 [†]	20
PhytoComm	Sheng Jiang	G253HS085SK1	62549 [†]	20
PhytoComm	Sheng Jiang	G253HS085SK1	62550 [†]	20

- 13 087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Sheng Jiang*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Sheng Jiang	G253H0534221	1
Phytocomm	Sheng Jiang	G253H0534522	1
PhytoComm	Sheng Jiang	G253H0534321	1
PhytoComm	Sheng Jiang	G253H0534522	3

- 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 *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	6	152	8	25 635
Typ B	19	70	10	13 068
Typ C	1	0	6	846

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	99,9782 % (> 99,9633 %)	95,0000 % (> 93,1250 %)
Typ B	99,8263 % (> 99,7974 %)	87,5000 % (> 83,7500 %)
Typ C	99,8837 % (> 99,2955 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Sheng Jiang* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zhu Ru	2,47	—
Ban Xia (Jiang)	3,62	—
Di Gu Pi	4,20	—
Gui Zhi	4,95	—
Rou Gui	5,37	—
Fu Xiao Mai	5,72	—
Yi Yi Ren	6,62	—
Ci Wu Jia	8,08	—
Tian Hua Fen	8,67	—
Fu Ling	9,03	—
He Huan Pi	9,06	—
Bai Bian Dou	10,34	—
Tao Ren	11,04	—
Zhe Bei Mu	11,75	—
Sang Zhi	12,00	—
Lian Zi	12,85	—
Bai Shao Yao	12,87	—
Gou Teng	13,43	—
Shen Qu	13,47	—
Ji Li	13,61	—
Bai Zi Ren	13,76	—
San Qi	13,78	—
Wang Bu Liu Xing	15,28	—
Ling Zhi	15,85	—
Tai Zi Shen	16,24	—
Huo Ma Ren	16,44	—
Ji Xue Teng	16,51	—
Bai Xian Pi	17,99	—
Ma Huang Gen	18,83	—
Jie Geng	18,89	—
Bai He	18,96	—
Chuan Lian Zi	19,17	—
E Zhu	19,26	—
Mai Ya	20,18	—
Lai Fu Zi	20,99	—
Fu Shen	21,28	—
Gua Lou	21,51	—
Gan Jiang	22,00	—
Fo Shou	22,15	—
Ye Jiao Teng	22,76	—
Bai Zhu	23,59	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yuan Zhi	23,65	—
Long Yan Rou	23,74	—
Long Dan (Cao)	23,94	—
Xiang Fu	23,98	—
Tian Men Dong	24,08	—
Da Zao	24,10	—
Pi Pa Ye	24,30	—
Shan Yao	24,77	—
Qing Pi	24,94	—
Lian Qiao	25,02	—
Mai Men Dong	25,11	—
Dang Shen	25,11	—
Yu Jin	25,47	—
Yan Hu Suo	25,54	—
San Leng	26,01	—
Zi Su Zi	26,08	—
Chen Pi	26,43	—
Mang Xiao	26,61	—
(Shi) Chang Pu	26,67	—
Mu Dan Pi	27,49	—
She Gan	27,56	—
Chuan Xiong	28,14	—
Ren Dong Teng	28,22	—
Qin Jiao	28,49	—
Ban Zhi Lian	28,94	—
Dang Gui Wei	29,14	—
Jiang Huang	29,19	—
Du Huo	29,35	—
Dang Gui	29,69	—
Tu Fu Ling	29,84	—
Gou Qi Zi	30,02	—
Lu Gen	30,79	—
Dan Shen	32,09	—
Cang Er Zi	32,37	—
Huang Qi	32,78	—
Yi Mu Cao	33,17	—
Zhi Mu	33,17	—
Fu Zi	33,23	—
Shan Yu Rou	33,67	—
Dan Dou Chi	33,73	—
Cang Zhu	33,90	—
Fang Ji	33,99	—
Wu Wei Zi	34,20	—
Ba Ji Tian	34,33	—
Chai Hu	34,97	—
Jiao Gu Lan	35,39	—
Sha Shen (Bei)	35,42	—
Bai Mao Gen	35,45	—
Mao Dong Qing	35,56	—
Qiang Huo	35,66	—
Mu Gua	36,28	—
Zhi Ke	36,57	—
Huang Lian	36,88	—
Jin Yin Hua	37,04	—
Yin Yang Huo	37,08	—
(Bai) Dou Kou	37,13	—
Mo Yao	37,14	—
Zhu Ling	37,37	—
Zi Wan	37,48	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Huang Qin	37,62	—
(Huai) Niu Xi	37,68	—
Ze Xie	38,33	—
Xie Bai	38,41	—
Chi Shao (Yao)	39,65	—
Yu Zhu	40,67	—
Ku Shen	40,77	—
Du Zhong	41,15	—
Ma Huang	42,07	—
Hou Po	42,10	—
Fang Feng	42,24	—
Pu Gong Ying	42,56	—
Niu Bang Zi	42,65	—
Che Qian Zi	43,53	—
Sha Ren	43,75	—
Wu Yao	44,58	—
Hong Jing Tian	47,71	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Sheng Jiang* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	10,17
62142	62142	0,00	8,67
62549	62549	0,00	2,47
62550	62550	0,00	2,95

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Shi Gao
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	50368-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Shi Gao; Gypsum fibrosum

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Shi Gao* 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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Shi Gao	1	1	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Shi Gao* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 Gao* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Shi Gao	G120HS081SH1	62561	40	beim Lieferant
PhytoComm	Shi Gao	G120HS081SH1	62562	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Shi Gao*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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.

- 130 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Shi Gao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Shi Gao	G120H0541721	62229	45
PhytoComm	Shi Gao	G120H0541721	62230	45
PhytoComm	Shi Gao	G120HS081SH1	62561 [†]	20
PhytoComm	Shi Gao	G120HS081SH1	62562 [†]	20

- 13 037 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Shi Gao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Shi Gao	G120H0541223	1
PhytoComm	Shi Gao	G120H0541223	2

- 850 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 515 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 Gao* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Shi Gao* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem 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	25 721
Typ B	0	40	90	13 037
Typ C	0	0	3	850

Die Substanz/Substanzgruppe *Shi Gao* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9421 %)	30,7692 % (> 28,4615 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8257 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Shi Gao* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Hua Shi	53,62	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Shi Gao* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62561	62561	0,00	54,10
62562	62562	0,00	53,62

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Shu Di (Huang)
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60006-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Shu Di (Huang)	2	0	4

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Shu Di (Huang)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 39 821 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.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 13 087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hedinger	Shu Di (Huang)	g210h1601221	4
Phytocomm	Shu Di (Huang)	G210H1601221	1
Phytocomm	Shu Di (Huang)	G210H1601421	6
Phytocomm	Shu Di (Huang)	G210H1601521	3
PhytoComm	Shu Di (Huang)	G210H1601121	1

- 838 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 *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	25 641
Typ B	0	80	0	13 087
Typ C	6	0	15	832

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* (*Erkennungsrates*) bestimmt:

[†]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.

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9422 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,4574 % (> 98,8685 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Shu Di (Huang)* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ai Ye	9,11	—
Jue Ming Zi	15,61	—
Yu Xing Cao	20,31	—
(Sheng) Di Huang	23,00	—
Guang Huo Xiang	27,83	—
Pu Gong Ying	29,51	—
Jing Jie	41,76	—
Hua Shi	42,87	—
Wu Jia Pi	52,10	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Shu Di (Huang)* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62297	62297	0,00	14,31
62494	62494	0,00	9,11
62493	62493	0,00	9,80
62298	62298	0,00	13,83

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 Labor-

prüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Suan Zao Ren
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60059-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Suan Zao Ren	3	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Suan Zao Ren* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Suan Zao Ren	G254HS310SM1	62717	40	beim Lieferant
PhytoComm	Suan Zao Ren	G254HS310SM1	62718	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Suan Zao Ren*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 561 Spektren aus insgesamt 316 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Suan Zao Ren*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
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
PhytoComm	Suan Zao Ren	G254HS310SM1	62717 [†]	20
PhytoComm	Suan Zao Ren	G254HS310SM1	62718 [†]	20

- 13 047 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Suan Zao Ren*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Suan Zao Ren	g254h1418121	2
Phytocomm	Suan Zao Ren	G254H1418421	1

- 850 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 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	240	0	25 561
Typ B	2	120	0	13 045
Typ C	1	0	3	849

[†]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 *Suan Zao 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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	99,9903 % (> 99,9614 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	99,8837 % (> 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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Suan Zao Ren* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yuan Zhi	7,42	—
Lian Qiao	7,79	—
Bai Bian Dou	9,38	—
Cang Zhu	11,42	—
Ji Li	11,60	—
Bai Zi Ren	12,11	—
Jiao Gu Lan	12,86	—
Shan Yao	13,46	—
Mao Dong Qing	13,50	—
Lian Zi	14,32	—
Ban Xia (Jiang)	14,32	—
San Qi	15,15	—
Ling Zhi	15,89	—
Chen Pi	18,21	—
Dang Shen	18,55	—
Bai Shao Yao	19,29	—
Shen Qu	19,75	—
Dong Gua Zi	20,06	—
Pi Pa Ye	20,08	—
Jin Yin Hua	20,14	—
Huo Ma Ren	20,20	—
Dan Shen	20,35	—
Wu Wei Zi	20,62	—
Zhe Bei Mu	20,63	—
Shan Yu Rou	20,65	—
Chuan Xiong	21,29	—
Fu Xiao Mai	21,53	—
Gou Qi Zi	21,84	—
Yu Zhu	22,17	—
Chuang Mu Xiang	22,64	—
Mu Dan Pi	22,93	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Rou Gui	23,09	—
Hou Po	23,61	—
Gua Lou	24,00	—
Tai Zi Shen	24,07	—
Fu Zi	24,28	—
Fu Ling	24,70	—
Sheng Jiang	24,72	—
Di Gu Pi	25,01	—
Chai Hu	25,24	—
Tu Fu Ling	25,74	—
Gui Zhi	26,69	—
Fang Ji	26,93	—
He Huan Pi	27,08	—
Bai Xian Pi	27,10	—
Ren Dong Teng	27,18	—
Zhu Ru	27,20	—
Cang Er Zi	27,63	—
Dang Gui	27,83	—
Dang Gui Wei	28,21	—
Zhi Mu	29,80	—
Mang Xiao	29,94	—
Dan Dou Chi	29,94	—
Zhi Ke	30,30	—
Yan Hu Suo	30,38	—
Tian Hua Fen	30,41	—
Ye Jiao Teng	31,00	—
Xie Bai	31,02	—
Qing Pi	31,11	—
Hong Jing Tian	32,33	—
Bai Zhu	32,35	—
Du Zhong	32,54	—
Zi Su Zi	32,99	—
Yin Yang Huo	33,17	—
Gou Teng	33,27	—
Yu Jin	33,40	—
Yi Yi Ren	33,66	—
Ji Xue Teng	34,08	—
Ci Wu Jia	34,21	—
Tao Ren	34,40	—
She Gan	34,94	—
Wang Bu Liu Xing	34,99	—
Zhi Zi	36,01	—
Qiang Huo	36,51	—
Che Qian Zi	37,89	—
Huang Qin	38,29	—
Zi Hua Di Ding	38,35	—
Da Zao	39,80	—
Tian Men Dong	40,64	—
Chi Shao (Yao)	41,40	—
Chuan Lian Zi	41,42	—
Sang Zhi	41,77	—
Wei Ling Xian	42,04	—
Ze Xie	42,12	—
Xu Duan	42,64	—
Ma Huang	43,15	—
Long Yan Rou	43,74	—
Jiang Huang	43,78	—
Gan Cao	44,22	—
Huang Lian	44,29	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ma Huang Gen	44,86	—
Gan Jiang	47,14	—
Sang Ye	47,92	—
Ku Shen	48,25	—
Jie Geng	49,19	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Suan Zao Ren* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62134	62134	0,00	22,35
62717	62717	0,00	7,42
62718	62718	0,00	7,83
61893	61893	0,00	21,06
61894	61894	0,00	20,06
62133	62133	0,00	21,29

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Tai Zi Shen
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60114-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Tai Zi Shen	1	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Tai Zi Shen* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	G204HM066SK1	62595	40	beim Lieferant
PhytoComm	Tai Zi Shen	G204HM066SK1	62596	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 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.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Tai Zi Shen	G204HM066SK1	62595 [†]	20
PhytoComm	Tai Zi Shen	G204HM066SK1	62596 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Tai Zi Shen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Tai Zi Shen	G204H0446221	1
Phytocomm	Tai Zi Shen	G204H0446521	1

- 851 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 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	1	80	0	25 720
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	0	0	2	851

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	99,9979 % (> 99,9831 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8279 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

[†]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.

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Tai Zi Shen* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Shao Yao	5,18	—
Zhe Bei Mu	6,07	—
Shen Qu	7,00	—
He Huan Pi	7,34	—
Ban Xia (Jiang)	8,55	—
Tian Hua Fen	9,05	—
Ye Jiao Teng	9,36	—
Tao Ren	9,52	—
Lian Zi	9,52	—
Huo Ma Ren	9,71	—
Ji Li	9,86	—
Ji Xue Teng	9,88	—
Ci Wu Jia	10,66	—
Gui Zhi	10,71	—
Gou Teng	11,14	—
Di Gu Pi	11,25	—
Rou Gui	11,33	—
Bai Bian Dou	11,57	—
Fo Shou	11,62	—
Gua Lou	11,68	—
Bai Zi Ren	12,32	—
Pi Pa Ye	12,35	—
Sheng Jiang	12,94	—
Lian Qiao	13,23	—
Chen Pi	15,33	—
Zhu Ru	15,97	—
Da Zao	16,50	—
Ling Zhi	16,73	—
Shan Yao	16,98	—
Yan Hu Suo	17,05	—
Fu Zi	17,35	—
Fu Ling	17,39	—
Ren Dong Teng	17,78	—
Yi Yi Ren	18,13	—
Fu Xiao Mai	18,20	—
Yuan Zhi	18,20	—
Bai Xian Pi	18,25	—
Ma Huang Gen	18,53	—
Chuan Xiong	19,00	—
Long Yan Rou	19,65	—
Dang Gui Wei	20,03	—
Tian Men Dong	20,28	—
Jin Yin Hua	20,40	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ma Huang	20,65	—
Yu Zhu	21,72	—
Fu Shen	22,39	—
Dan Shen	22,64	—
Jiao Gu Lan	23,02	—
Dang Shen	23,30	—
Hou Po	23,38	—
Tu Fu Ling	23,64	—
Yin Yang Huo	24,31	—
Yu Jin	24,73	—
Cang Zhu	25,36	—
Shan Yu Rou	25,41	—
Zhi Ke	25,51	—
Dan Dou Chi	25,74	—
Dang Gui	25,90	—
Zhi Mu	26,00	—
San Qi	26,07	—
Fang Ji	26,14	—
Huang Qin	27,31	—
Wu Wei Zi	27,65	—
Mao Dong Qing	28,31	—
Che Qian Zi	28,77	—
Hong Jing Tian	31,11	—
Gou Qi Zi	31,77	—
Chai Hu	32,51	—
Wang Bu Liu Xing	32,64	—
Gan Cao	36,09	—
Bai Zhu	36,65	—
Qiang Huo	36,70	—
Huang Lian	37,47	—
Sang Zhi	37,49	—
Mang Xiao	38,50	—
Mu Dan Pi	39,42	—
Qing Pi	39,55	—
Jie Geng	39,96	—
Ze Xie	40,83	—
Chi Shao (Yao)	42,24	—
Du Zhong	45,10	—
Suan Zao Ren	45,15	—
Chuang Mu Xiang	46,88	—
San Leng	47,81	—
Zi Hua Di Ding	47,96	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Tai Zi Shen* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62595	62595	0,00	6,05
62596	62596	0,00	5,18

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Tao Ren
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60454-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Tao Ren	1	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Tao Ren* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	G184HS220SK1	62609	40	beim Lieferant
PhytoComm	Tao Ren	G184HS220SK1	62610	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 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.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Tao Ren	G184HS220SK1	62609 [†]	20
PhytoComm	Tao Ren	G184HS220SK1	62610 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Tao Ren	g184h1007122	1
PhytoComm	Tao Ren	G184H1007321	1

- 851 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 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 *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	78	2	25 721
Typ B	0	34	6	13 127
Typ C	0	0	2	851

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 % (> 99,9703 %)	97,5000 % (> 93,7500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	85,0000 % (> 77,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8279 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Tao Ren* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
He Huan Pi	4,09	—
Gui Zhi	5,64	—
Ban Xia (Jiang)	5,68	—
Lian Zi	6,38	—
Ci Wu Jia	6,75	—
Sheng Jiang	6,90	—
Rou Gui	9,52	—
Bai Bian Dou	9,70	—
Huo Ma Ren	10,18	—
Bai Zi Ren	10,74	—
Di Gu Pi	11,05	—
Bai Shao Yao	11,10	—
Yi Yi Ren	11,29	—
Tai Zi Shen	11,36	—
Gou Teng	11,63	—
Bai Xian Pi	11,97	—
Ji Li	13,23	—
Fo Shou	13,27	—
Shen Qu	13,39	—
Fu Ling	13,60	—
Ye Jiao Teng	13,67	—
Zhu Ru	13,76	—
Ling Zhi	13,95	—
Zhe Bei Mu	15,14	—
Fu Xiao Mai	15,72	—
Gua Lou	16,18	—
Ma Huang Gen	16,59	—
Chen Pi	16,93	—
Tian Men Dong	16,99	—
Ji Xue Teng	17,06	—
Tian Hua Fen	17,13	—
Tu Fu Ling	18,12	—
Ren Dong Teng	19,92	—
Chuan Xiong	20,42	—
Yuan Zhi	21,41	—
Long Yan Rou	21,50	—
Pi Pa Ye	21,59	—
Da Zao	23,23	—
Shan Yao	23,25	—
Fu Shen	23,50	—
Dan Shen	23,89	—
Yu Jin	24,02	—
Lian Qiao	24,04	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dan Dou Chi	25,43	—
Mao Dong Qing	25,58	—
Dang Shen	25,59	—
Wang Bu Liu Xing	25,82	—
Yan Hu Suo	27,46	—
Yu Zhu	28,17	—
Fu Zi	28,86	—
Ma Huang	29,05	—
Zhi Mu	29,08	—
San Qi	29,66	—
Dang Gui Wei	29,98	—
Jiao Gu Lan	30,04	—
Yin Yang Huo	30,23	—
Hong Jing Tian	31,09	—
Zhi Ke	31,25	—
Chai Hu	31,78	—
Shan Yu Rou	32,46	—
Cang Zhu	32,93	—
Dang Gui	34,81	—
Fang Ji	35,02	—
Hou Po	36,71	—
Jin Yin Hua	37,33	—
Wu Wei Zi	37,56	—
Mang Xiao	37,70	—
Huang Qin	38,21	—
Che Qian Zi	38,45	—
Gou Qi Zi	42,50	—
Qiang Huo	43,12	—
Suan Zao Ren	43,43	—
Sang Zhi	43,74	—
Bai Zhu	44,05	—
Jie Geng	44,85	—
Huang Lian	45,02	—
Ze Xie	45,09	—
Chuan Lian Zi	47,44	—
Qing Pi	48,00	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Tao Ren* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62610	62610	0,00	4,29
62609	62609	0,00	4,09

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Tian Hua Fen
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60139-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Tian Hua Fen	2	0	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Tian Hua Fen* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Tian Hua Fen	G242HS040SG1	62633	40	beim Lieferant
PhytoComm	Tian Hua Fen	G242HS040SG1	62634	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tian Hua Fen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Tian Hua Fen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Tian Hua Fen	G242H0417821	62315 [†]	20
PhytoComm	Tian Hua Fen	G242H0417821	62316 [†]	20
PhytoComm	Tian Hua Fen	G242HS040SG1	62633 [†]	20
PhytoComm	Tian Hua Fen	G242HS040SG1	62634 [†]	20

- 13 087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

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

- 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 *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	160	0	25 641
Typ B	0	80	0	13 087
Typ C	0	0	5	848

Die Substanz/Substanzgruppe *Tian Hua Fen* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9422 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8240 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ti-an Hua Fen* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tai Zi Shen	6,65	—
Shen Qu	8,46	—
Huo Ma Ren	8,56	—
Bai Bian Dou	8,82	—
Sheng Jiang	8,92	—
Zhe Bei Mu	9,10	—
Ji Li	9,18	—
Sang Zhi	9,56	—
Pi Pa Ye	9,61	—
Bai Shao Yao	9,68	—
Bai Zi Ren	9,69	—
Fu Zi	9,77	—
Lian Qiao	9,80	—
He Huan Pi	10,16	—
Shan Yao	11,31	—
Ji Xue Teng	11,39	—
Lian Zi	12,09	—
Ren Dong Teng	12,72	—
Gua Lou	12,81	—
Gui Zhi	12,86	—
Di Gu Pi	13,31	—
Tao Ren	13,49	—
Yan Hu Suo	13,55	—
Rou Gui	13,85	—
Gan Jiang	14,15	—
Jin Yin Hua	14,29	—
Ban Xia (Jiang)	14,94	—
Ye Jiao Teng	14,96	—
Hou Po	15,19	—
Ling Zhi	15,24	—
Gou Teng	15,29	—
Ci Wu Jia	15,56	—
Xiang Fu	15,67	—
Chen Pi	16,72	—
Fu Xiao Mai	16,90	—
Jie Geng	16,97	—
Chuan Xiong	17,27	—
Bai Xian Pi	17,95	—
San Qi	18,57	—
Zhu Ru	18,61	—
Ma Huang	18,67	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
(Shi) Chang Pu	18,70	—
Fu Ling	19,19	—
Jiao Gu Lan	19,38	—
Yi Yi Ren	19,60	—
Dan Shen	19,84	—
Yuan Zhi	20,02	—
Cang Zhu	20,26	—
Qing Pi	20,36	—
Yu Jin	20,44	—
Che Qian Zi	20,51	—
Da Zao	20,90	—
Lai Fu Zi	20,95	—
Fang Ji	21,09	—
Long Dan (Cao)	21,48	—
Dan Dou Chi	21,55	—
Chuan Lian Zi	21,66	—
Yin Yang Huo	21,99	—
Wu Wei Zi	22,26	—
Yu Zhu	22,35	—
Sha Shen (Bei)	22,37	—
San Leng	22,60	—
Dang Gui Wei	22,62	—
E Zhu	22,74	—
Ma Huang Gen	22,78	—
Dang Shen	22,91	—
Fo Shou	23,07	—
Dang Gui	23,10	—
She Gan	23,31	—
Mao Dong Qing	24,05	—
Du Huo	24,76	—
Bai Zhu	24,96	—
Shan Yu Rou	24,98	—
Bai He	25,12	—
Cang Er Zi	25,14	—
Zhi Ke	25,18	—
Yi Mu Cao	25,60	—
Mai Ya	25,79	—
Gou Qi Zi	25,91	—
Lu Gen	26,47	—
Chai Hu	26,49	—
Jiang Huang	26,67	—
Hong Jing Tian	26,82	—
Zi Su Zi	27,01	—
Mai Men Dong	27,26	—
Tu Fu Ling	27,54	—
Mang Xiao	27,56	—
Huang Qi	27,80	—
Qin Jiao	28,06	—
Huang Qin	28,11	—
(Huai) Niu Xi	28,87	—
Zi Wan	29,14	—
Bai Mao Gen	29,19	—
Long Yan Rou	29,29	—
Mu Dan Pi	29,50	—
Tian Men Dong	30,04	—
Zhi Mu	30,19	—
Qiang Huo	30,71	—
(Bai) Dou Kou	31,17	—
Fu Shen	31,99	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ba Ji Tian	32,01	—
Ban Zhi Lian	32,32	—
Ze Xie	32,32	—
Wang Bu Liu Xing	32,33	—
Huang Lian	34,02	—
Ku Shen	34,03	—
Gan Cao	34,78	—
Mu Gua	34,94	—
Niu Bang Zi	35,53	—
Suan Zao Ren	36,15	—
Pu Gong Ying	36,80	—
Fang Feng	36,96	—
Zhu Ling	37,10	—
Chi Shao (Yao)	37,18	—
Wu Yao	37,31	—
Du Zhong	37,41	—
Xie Bai	37,45	—
Sha Ren	38,76	—
Chuang Mu Xiang	39,12	—
Zi Hua Di Ding	39,32	—
Mo Yao	44,00	—
Xian He Cao	46,79	—
Wei Ling Xian	48,91	—
Dong Gua Zi	49,60	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Tian Hua Fen* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62316	62316	0,00	8,94
62634	62634	0,00	6,65
62633	62633	0,00	6,74
62315	62315	0,00	8,92

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Tian Men Dong
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60156-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Tian Men Dong	1	0	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Tian Men Dong* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 39 821 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.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Tian Men Dong	G037HS041RR1	62437 [†]	20
PhytoComm	Tian Men Dong	G037HS041RR1	62438 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tian Men Dong*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Tian Men Dong	G037H0415221	1
Phytocomm	Tian Men Dong	g037h0415221	1
Phytocomm	Tian Men Dong	g03h0415521	1
Phytocomm	Tian Men Dong	G037H0415321	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 *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	25 721
Typ B	0	39	1	13 127
Typ C	0	0	4	849

Die Substanz/Substanzgruppe *Tian 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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	97,5000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8246 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Tian Men Dong* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fo Shou	8,20	—
Dang Shen	8,42	—
Chen Pi	8,77	—
Yuan Zhi	11,44	—
Zhi Mu	11,75	—
Da Zao	14,09	—
Gua Lou	14,69	—
Ye Jiao Teng	15,12	—
Rou Gui	15,36	—
Chuan Xiong	15,47	—
Di Gu Pi	15,88	—
Bai Shao Yao	15,92	—
Mai Men Dong	16,93	—
Pi Pa Ye	18,05	—
Shen Qu	19,70	—
He Huan Pi	19,76	—
Dang Gui Wei	20,11	—
Fu Ling	20,54	—
San Qi	21,72	—
Lian Zi	21,84	—
Ji Li	22,11	—
Fu Xiao Mai	22,30	—
Gui Zhi	22,73	—
Dang Gui	22,86	—
Shan Yao	23,25	—
Bai Bian Dou	24,30	—
Cang Zhu	24,32	—
Tai Zi Shen	24,45	—
Jie Geng	24,64	—
Ban Xia (Jiang)	24,66	—
Shan Yu Rou	24,68	—
Tu Fu Ling	24,84	—
Yu Zhu	25,08	—
Bai Zi Ren	25,32	—
Ci Wu Jia	25,54	—
Tao Ren	25,61	—
Zhu Ru	26,30	—
Bai Xian Pi	27,09	—
Sheng Jiang	27,36	—
Ren Dong Teng	28,42	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gou Qi Zi	28,55	—
Long Yan Rou	28,87	—
Bai Zhu	29,36	—
Lian Qiao	30,64	—
Gou Teng	30,76	—
Chuang Mu Xiang	31,56	—
Zhe Bei Mu	32,20	—
Tian Hua Fen	32,79	—
Ji Xue Teng	33,05	—
Ling Zhi	33,51	—
Huo Ma Ren	34,22	—
Zhi Ke	34,32	—
Jiao Gu Lan	34,85	—
Huang Qin	34,86	—
Ma Huang	35,55	—
Mao Dong Qing	36,29	—
Dan Shen	36,83	—
Yi Yi Ren	37,01	—
Wang Bu Liu Xing	37,01	—
Ze Xie	37,36	—
Fu Shen	37,80	—
Suan Zao Ren	37,98	—
Gan Cao	38,52	—
Wu Wei Zi	40,19	—
Mang Xiao	40,65	—
Fu Zi	41,76	—
Jin Yin Hua	42,04	—
Yin Yang Huo	42,28	—
Ma Huang Gen	42,75	—
Huang Qi	42,91	—
Hou Po	44,26	—
Hong Jing Tian	44,69	—
Chuan Lian Zi	45,03	—
Sang Zhi	45,34	—
Fang Ji	45,34	—
Yan Hu Suo	45,71	—
San Leng	47,30	—
Che Qian Zi	47,85	—
Dan Dou Chi	49,38	—
Yu Jin	49,50	—
Chi Shao (Yao)	49,76	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Tian Men Dong* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62438	62438	0,00	8,20
62437	62437	0,00	8,42

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Tu Fu Ling
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	50885-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Tu Fu Ling	3	0	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Tu Fu Ling* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Tu Fu Ling	G231HS009SK1	62641	40	beim Lieferant
PhytoComm	Tu Fu Ling	G231HS009SK1	62642	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tu Fu Ling*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 561 Spektren aus insgesamt 316 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Tu Fu Ling*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
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
PhytoComm	Tu Fu Ling	G231HS009SK1	62641 [†]	20
PhytoComm	Tu Fu Ling	G231HS009SK1	62642 [†]	20

- 13047 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Tu Fu Ling*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Tu Fu Ling	G231H0325121	1
PhytoComm	Tu Fu Ling	G231H0325421	2
PhytoComm	Tu Fu Ling	G231H0325121	1
PhytoComm	Tu Fu Ling	G23H0325121	1
PhytoComm	Tu Fu Ling	G231H0325421	1

- 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 *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.

[†]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	240	0	25 561
Typ B	0	117	3	13 047
Typ C	1	1	5	846

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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9421 %)	97,5000 % (> 95,0000 %)
Typ C	99,8837 % (> 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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Tu Fu Ling* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Xian Pi	5,48	—
Xi Xian Cao	8,37	—
Ye Jiao Teng	8,80	—
Dan Dou Chi	9,37	—
Rou Gui	12,60	—
Ji Xue Teng	12,88	—
Du Zhong	13,68	—
E Zhu	14,13	—
Lian Zi	14,38	—
Mao Dong Qing	14,60	—
Ling Zhi	14,74	—
Pu Gong Ying	14,87	—
Yin Yang Huo	15,23	—
Yuan Zhi	15,45	—
Bai Bian Dou	15,90	—
Chen Pi	16,73	—
Ren Dong Teng	16,90	—
Zhi Ke	17,47	—
Xin Yi	17,97	—
Gui Zhi	18,07	—
Xia Ku Cao	18,31	—
Ji Li	18,47	—
Jiao Gu Lan	18,72	—
Yu Jin	19,04	—
Shan Yao	19,12	—
Fang Ji	19,35	—
Gou Teng	19,62	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sha Shen (Bei)	19,65	—
Sang Zhi	19,88	—
Jiang Huang	19,92	—
Dan Shen	20,28	—
Huang Lian	20,38	—
Mang Xiao	20,70	—
Chuan Xiong	20,77	—
Ma Huang Gen	20,82	—
Nü Zhen Zi	21,14	—
He Huan Pi	21,33	—
Qiang Huo	21,39	—
Hou Po	21,46	—
Shen Qu	21,65	—
Sang Ye	21,84	—
Jin Yin Hua	22,05	—
Bai Shao Yao	22,97	—
Huo Ma Ren	23,28	—
Chai Hu	23,56	—
Fo Shou	23,65	—
Mu Dan Pi	24,50	—
Ma Huang	24,71	—
Di Gu Pi	24,95	—
Sheng Jiang	25,05	—
Xian He Cao	25,09	—
Sha Ren	25,11	—
Fu Ling	25,39	—
Long Dan (Cao)	25,39	—
Zhu Ling	25,48	—
Ban Zhi Lian	25,74	—
Ban Xia (Jiang)	26,02	—
(Bai) Dou Kou	26,18	—
Yan Hu Suo	26,55	—
Che Qian Zi	27,09	—
Pi Pa Ye	27,76	—
Long Yan Rou	28,05	—
Lian Qiao	28,43	—
San Leng	28,56	—
Fu Zi	28,72	—
Gua Lou	28,94	—
Zi Hua Di Ding	29,03	—
Yi Yi Ren	29,12	—
Tian Men Dong	29,50	—
Cang Er Zi	29,63	—
Tao Ren	29,81	—
Hu Zhang	29,91	—
Fu Xiao Mai	30,84	—
Mai Ya	30,88	—
Da Zao	31,05	—
Qing Pi	31,36	—
Fu Shen	31,63	—
Du Huo	32,05	—
Wu Mei	32,13	—
Chuan Lian Zi	32,17	—
Ba Ji Tian	32,22	—
Tai Zi Shen	32,69	—
Gou Qi Zi	33,46	—
Zhe Bei Mu	33,57	—
Bai He	33,64	—
Ci Wu Jia	34,32	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Hong Jing Tian	34,34	—
San Qi	34,39	—
Cang Zhu	34,57	—
Wu Yao	34,72	—
Jie Geng	34,83	—
She Gan	34,87	—
Wu Wei Zi	35,52	—
Gan Jiang	35,57	—
Fang Feng	36,42	—
Yi Mu Cao	36,60	—
Chi Shao (Yao)	36,81	—
Lu Gen	36,88	—
Tian Hua Fen	37,21	—
Wang Bu Liu Xing	37,51	—
Dang Gui	37,81	—
Bai Hua She She Cao	38,71	—
Xiang Fu	38,96	—
(Huai) Niu Xi	39,09	—
Dang Gui Wei	39,17	—
Bai Zhu	39,90	—
Zhu Ru	40,00	—
Zhi Mu	40,10	—
Zi Su Zi	40,10	—
Han Lian Cao	40,42	—
Mo Yao	41,33	—
Huang Bai	41,49	—
Ze Xie	42,08	—
Sang Ji Sheng	42,44	—
Niu Bang Zi	42,72	—
Lai Fu Zi	42,83	—
Yu Zhu	43,32	—
Bu Gu Zhi	44,14	—
Qin Jiao	44,20	—
Huang Qin	44,62	—
Huang Jing	44,85	—
Bai Mao Gen	45,00	—
He Shou Wu	45,51	—
Bai Zi Ren	46,08	—
Dang Shen	46,10	—
(Shi) Chang Pu	46,13	—
Huang Qi	46,46	—
Shan Yu Rou	46,62	—
Xie Bai	46,63	—
Wei Ling Xian	46,98	—
Zi Wan	48,00	—
Sang Bai Pi	48,30	—
Hong Hua	50,09	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Tu Fu Ling* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand*

zu 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	5,48
61916	61916	0,00	14,13
62641	62641	0,00	8,37
62428	62428	0,00	6,83
62642	62642	0,00	9,99
61915	61915	0,00	14,40

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Tu Si Zi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60217-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Tu Si Zi	1	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Tu Si Zi* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 39 821 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.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Tu Si Zi	G086H1243823	62521 [†]	20
PhytoComm	Tu Si Zi	G086H1243823	62522 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Tu Si Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Tu Si Zi	h1243022	1
Phytocomm	Tu Si Zi	G086H1243521	3
PhytoComm	Tu Si Zi	G086H1243521	1

- 848 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 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 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	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	0	0	5	848

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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8240 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

[†]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.

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Tu Si Zi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yu Xing Cao	24,78	—
Bu Gu Zhi	26,06	—
Mang Xiao	30,85	—
Dan Zhu Ye	32,01	—
Sha Ren	32,64	—
(Sheng) Di Huang	37,01	—
Jing Jie	39,88	—
Gu Sui Bu	40,17	—
Yin Yang Huo	44,18	—
(Bai) Dou Kou	44,57	—
Wu Jia Pi	46,51	—
Hua Shi	46,60	—
Sang Bai Pi	46,77	—
Ma Bian Cao	47,34	—
He Huan Pi	47,59	—
E Zhu	49,08	—
Gui Zhi	49,21	—
Sang Ji Sheng	49,72	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Tu Si Zi* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	24,79
62522	62522	0,00	24,78

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 Labor-

prüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Wang Bu Liu Xing
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	50390-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Wang Bu Liu Xing	3	0	4

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Wang Bu Liu Xing* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Wang Bu Liu Xing	G281H0456921	62731	40	beim Lieferant
PhytoComm	Wang Bu Liu Xing	G281H0456921	62732	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wang Bu Liu Xing*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 561 Spektren aus insgesamt 316 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Wang Bu Liu Xing*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
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
PhytoComm	Wang Bu Liu Xing	G281H0456921	62731 [†]	20
PhytoComm	Wang Bu Liu Xing	G281H0456921	62732 [†]	20

- 13047 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Wang Bu Liu Xing	G281H0456521	1
PhytoComm	Wang Bu Liu Xing	G281H0456221	1
PhytoComm	Wang Bu Liu Xing	G281H0456322	1
PhytoComm	Wang Bu Liu Xing	G281H456421	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 *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.

[†]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	240	0	25 561
Typ B	0	120	0	13 047
Typ C	0	0	4	849

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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9421 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8246 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Wang Bu Liu Xing* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fu Xiao Mai	6,90	—
Rou Gui	7,41	—
Zhu Ru	8,28	—
Ji Li	10,57	—
Fu Ling	11,74	—
Bai Bian Dou	11,83	—
Yi Yi Ren	12,16	—
Ling Zhi	13,02	—
Lian Zi	13,37	—
Sheng Jiang	13,68	—
He Huan Pi	14,36	—
Bai Shao Yao	14,92	—
Di Gu Pi	15,53	—
Bai Zi Ren	16,33	—
Gui Zhi	17,15	—
Ban Xia (Jiang)	17,69	—
Tao Ren	17,73	—
Ci Wu Jia	17,80	—
Tian Hua Fen	18,86	—
Shen Qu	18,89	—
Yu Jin	19,62	—
Huo Ma Ren	19,75	—
Shan Yao	21,06	—
Gua Lou	21,07	—
Lian Qiao	21,83	—
E Zhu	21,89	—
Tai Zi Shen	22,12	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zhe Bei Mu	22,33	—
Ren Dong Teng	22,76	—
Pi Pa Ye	22,88	—
Yuan Zhi	23,28	—
Qiang Huo	23,50	—
Bai Xian Pi	23,72	—
Gou Teng	23,73	—
Chen Pi	24,13	—
Ji Xue Teng	25,42	—
Chuan Xiong	26,35	—
Mo Yao	26,56	—
Fang Ji	26,76	—
Fu Zi	26,82	—
Mang Xiao	26,82	—
Tian Men Dong	27,08	—
Ye Jiao Teng	27,36	—
Mao Dong Qing	27,81	—
Wu Wei Zi	28,05	—
San Qi	28,47	—
Cang Er Zi	28,77	—
Che Qian Zi	29,25	—
Yan Hu Suo	29,31	—
Tu Fu Ling	29,50	—
Dan Shen	29,73	—
Ma Huang Gen	29,85	—
Du Zhong	29,89	—
Jiang Huang	29,91	—
Fo Shou	29,96	—
Da Zao	30,02	—
Yin Yang Huo	30,32	—
Sha Ren	30,64	—
Dang Shen	30,70	—
Shan Yu Rou	30,95	—
Long Yan Rou	31,08	—
Zi Su Zi	31,22	—
Chai Hu	31,42	—
Dan Dou Chi	32,27	—
Suan Zao Ren	32,90	—
Jiao Gu Lan	33,01	—
Wu Mei	33,29	—
Dang Gui Wei	33,40	—
Jin Yin Hua	34,37	—
Hou Po	34,38	—
Huang Lian	34,54	—
Zhi Mu	35,83	—
(Bai) Dou Kou	36,28	—
Fu Shen	36,59	—
Yi Mu Cao	36,75	—
Xi Xian Cao	36,80	—
Cang Zhu	37,45	—
Xin Yi	37,76	—
Sha Shen (Bei)	38,22	—
Sang Zhi	38,27	—
Dang Gui	38,95	—
Xiang Fu	39,45	—
Huang Qin	39,54	—
Chuan Lian Zi	39,58	—
Yu Zhu	39,92	—
She Gan	40,62	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gou Qi Zi	41,53	—
Xia Ku Cao	41,73	—
Pu Gong Ying	41,77	—
Zhi Ke	42,01	—
Hu Zhang	42,09	—
Qing Pi	42,24	—
Ze Xie	42,48	—
Nü Zhen Zi	42,54	—
Niu Bang Zi	42,80	—
Bai He	43,31	—
Wu Yao	44,33	—
Ba Ji Tian	44,72	—
Xie Bai	44,74	—
Mu Dan Pi	44,81	—
Ban Zhi Lian	45,96	—
Ma Huang	47,37	—
Jie Geng	47,43	—
Du Huo	47,89	—
Zi Hua Di Ding	48,45	—
Gan Jiang	49,08	—
Ma Bian Cao	49,14	—
Lai Fu Zi	49,94	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Wang Bu Liu Xing* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62182	62182	0,00	6,90
62464	62464	0,00	21,89
62181	62181	0,00	7,78
62463	62463	0,00	22,34
62732	62732	0,00	26,82
62731	62731	0,00	27,03

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Wei Ling Xian
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60543-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Wei Ling Xian	1	0	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Wei Ling Xian* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 39 821 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.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Wei Ling Xian	G075H0943822	62381 [†]	20
PhytoComm	Wei Ling Xian	G075H0943822	62382 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wei Ling Xian*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Wei Ling Xian	G075H0943223	1
Phytocomm	Wei Ling Xian	G075H0943422	1
Phytocomm	Wei Ling Xian	g075h0943223	1
PhytoComm	Wei Ling Xian	G075H0943223	2
PhytoComm	Wei Ling Xian	G075H0943223	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 *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	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	0	0	6	847

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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8235 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Wei Ling Xian* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yi Mu Cao	14,15	—
Ku Shen	15,73	—
Gua Lou	17,15	—
Huang Bo	18,56	—
Gui Zhi	18,74	—
Xu Duan	20,52	—
Cang Er Zi	21,13	—
Ze Xie	24,03	—
Nü Zhen Zi	24,55	—
Lian Qiao	25,09	—
Qing Pi	25,18	—
She Gan	25,83	—
Xie Bai	26,16	—
(Shi) Chang Pu	26,92	—
Qiang Huo	27,38	—
Zhi Zi	27,50	—
Wu Yao	27,70	—
Fu Zi	27,73	—
Xiang Fu	30,54	—
Chai Hu	31,48	—
Zi Wan	31,63	—
Jiang Huang	32,02	—
Huo Ma Ren	32,32	—
Niu Bang Zi	32,59	—
Cang Zhu	33,92	—
Ju Hua	34,01	—
Sha Ren	34,09	—
Ma Bian Cao	34,40	—
Wu Zhu Yu	34,57	—
Fang Feng	34,93	—
Hou Po	35,42	—
(Huai) Niu Xi	35,83	—
Shan Yao	35,85	—
Di Gu Pi	35,94	—
Gou Qi Zi	35,96	—
Gan Jiang	36,01	—
Shen Qu	36,03	—
Du Huo	37,08	—
(Bai) Dou Kou	37,47	—
Bu Gu Zhi	37,54	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Pu Gong Ying	37,64	—
Sang Zhi	37,65	—
Mang Xiao	37,78	—
Gan Cao	38,21	—
Wu Wei Zi	39,41	—
Dan Shen	39,64	—
Yin Yang Huo	39,73	—
He Huan Pi	40,14	—
Chen Pi	40,27	—
Dang Gui	40,59	—
Xin Yi	40,64	—
Ji Li	41,59	—
Hu Zhang	42,31	—
Gu Sui Bu	42,33	—
Jin Yin Hua	44,03	—
Dang Gui Wei	44,16	—
Hong Jing Tian	44,19	—
Dong Gua Zi	44,42	—
Zhi Mu	44,73	—
Bai Mao Gen	46,25	—
Chi Shao (Yao)	46,28	—
Huang Qi	47,22	—
Xi Xian Cao	47,27	—
Chuan Xiong	47,51	—
Xian He Cao	47,54	—
Zi Su Zi	48,09	—
Yin Chen Hao	48,31	—
Tu Fu Ling	48,75	—
Sang Bai Pi	49,12	—
Jie Geng	49,66	—
Rou Cong Rong	49,69	—
Tian Hua Fen	49,89	—
Huang Lian	50,03	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Wei Ling Xian* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62382	62382	0,00	14,31
62381	62381	0,00	14,15

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Wu Jia Pi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	10002259-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Wu Jia Pi; Acanthopanax cortex; Acanthopanax cortex radiceis

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wu Jia 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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Wu Jia Pi	1	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Wu Jia Pi* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 Jia Pi* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Wu Jia Pi	G002H0402921	62757	40	beim Lieferant
PhytoComm	Wu Jia Pi	G002H0402921	62758	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wu Jia Pi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 Jia Pi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Wu Jia Pi	G002H0402921	62757†	20
PhytoComm	Wu Jia Pi	G002H0402921	62758†	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Wu Jia Pi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Wu Jia Pi	G002H0402321	1
Phytocomm	Wu Jia Pi	g002h0402321	1
PhytoComm	Wu Jia Pi	G002H0402321	3

- 848 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 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 Jia Pi* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Wu Jia 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	80	0	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	0	0	5	848

Die Substanz/Substanzgruppe *Wu Jia 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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8240 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

[†]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.

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Wu Jia Pi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sha Ren	14,23	—
(Sheng) Di Huang	16,19	—
Yin Chen Hao	17,02	—
Sang Bai Pi	18,43	—
Bu Gu Zhi	19,62	—
Jing Jie	21,07	—
Yu Xing Cao	21,84	—
Dan Zhu Ye	22,60	—
Du Zhong	26,06	—
Pu Gong Ying	29,49	—
Xuan Shen	31,42	—
Jin Qian Cao	35,36	—
Sang Ji Sheng	35,51	—
Nü Zhen Zi	35,80	—
Ge Gen	37,39	—
Xu Duan	37,45	—
Xian He Cao	39,09	—
Yin Yang Huo	39,52	—
Ma Bian Cao	40,48	—
Qing Hao	43,18	—
He Shou Wu	43,57	—
Gu Sui Bu	44,72	—
Hua Shi	47,19	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Wu Jia Pi* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62757	62757	0,00	15,00
62758	62758	0,00	14,23

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Wu Mei
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60021-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Wu Mei	2	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Wu Mei* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Wu Mei	G167HS192SK1	62715	40	beim Lieferant
PhytoComm	Wu Mei	G167HS192SK1	62716	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wu Mei*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 Mei*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Wu Mei	G167H1026821	62477 [†]	20
PhytoComm	Wu Mei	G167H1026821	62478 [†]	20
PhytoComm	Wu Mei	G167HS192SK1	62715 [†]	20
PhytoComm	Wu Mei	G167HS192SK1	62716 [†]	20

- 13087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Wu Mei*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Wu Mei	G167H1026221	1
Phytocomm	Wu Mei	G167H1026421	1

- 851 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 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 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	160	0	25 641
Typ B	0	80	0	13 087
Typ C	0	0	2	851

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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9422 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8279 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Wu Mei* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Wu Wei Zi	7,61	—
Qing Pi	17,95	—
Sang Ye	18,73	—
Shan Yao	20,00	—
Cang Er Zi	20,16	—
Yi Mu Cao	20,67	—
Gui Zhi	20,93	—
Huang Bai	23,41	—
Qiang Huo	25,72	—
Fu Zi	27,28	—
Xi Xian Cao	27,49	—
Huang Lian	29,43	—
Hong Jing Tian	29,73	—
Du Zhong	30,29	—
Mao Dong Qing	30,32	—
Jiang Huang	30,52	—
Shen Qu	30,90	—
Hou Po	30,96	—
Jin Yin Hua	31,15	—
Xin Yi	31,20	—
Fang Ji	31,91	—
Xia Ku Cao	31,92	—
Jiao Gu Lan	32,06	—
Ma Huang	34,37	—
Hong Hua	34,40	—
Zi Hua Di Ding	35,50	—
Pu Gong Ying	36,16	—
Yin Yang Huo	36,17	—
Zhi Zi	36,38	—
Guang Huo Xiang	37,60	—
Tu Fu Ling	38,57	—
Lian Qiao	38,87	—
Wu Yao	39,02	—
Bu Gu Zhi	39,26	—
Bai Zhu	39,94	—
Dan Shen	40,63	—
Chai Hu	40,68	—
Zhi Ke	41,00	—
Hu Zhang	41,36	—
Ye Jiao Teng	41,75	—
He Huan Pi	41,99	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gan Cao	42,11	—
Wei Ling Xian	44,80	—
Shan Yu Rou	46,18	—
Hua Shi	46,32	—
Qing Hao	46,39	—
Nü Zhen Zi	46,40	—
Wang Bu Liu Xing	46,79	—
Gua Lou	46,81	—
Yu Xing Cao	47,09	—
Di Gu Pi	47,64	—
Bai Mao Gen	47,82	—
Gou Teng	48,14	—
Mang Xiao	48,57	—
Ai Ye	49,81	—
Sha Ren	49,92	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Wu Mei* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62716	62716	0,00	8,54
62477	62477	0,00	32,42
62715	62715	0,00	7,61
62478	62478	0,00	31,36

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Wu Wei Zi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60001-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Wu Wei Zi	3	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Wu Wei Zi* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	G220HS048RP1	62265	40	beim Lieferant
PhytoComm	Wu Wei Zi	G220HS048RP1	62266	40	beim Lieferant
PhytoComm	Wu Wei Zi	G220HS048SK1	62551	40	beim Lieferant
PhytoComm	Wu Wei Zi	G220HS048SK1	62552	40	beim Lieferant
PhytoComm	Wu Wei Zi	G220HS048SN1	62705	40	beim Lieferant
PhytoComm	Wu Wei Zi	G220HS048SN1	62706	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wu Wei Zi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 561 Spektren aus insgesamt 316 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Wu Wei Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Wu Wei Zi	G220HS048RP1	62265 [†]	20
PhytoComm	Wu Wei Zi	G220HS048RP1	62266 [†]	20
PhytoComm	Wu Wei Zi	G220HS048SK1	62551 [†]	20
PhytoComm	Wu Wei Zi	G220HS048SK1	62552 [†]	20
PhytoComm	Wu Wei Zi	G220HS048SN1	62705 [†]	20
PhytoComm	Wu Wei Zi	G220HS048SN1	62706 [†]	20

- 13 047 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wu Wei Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Caelo	Wu Wei Zi	G220H0401421	2
Phytocomm	Wu Wei Zi	G220H0401421	1

- 850 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 515 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	240	0	25 561
Typ B	0	120	0	13 047
Typ C	0	0	3	850

[†]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 *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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9421 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8257 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Wu Wei Zi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Jin Yin Hua	10,40	—
Jiao Gu Lan	12,69	—
Qing Pi	14,28	—
Zhi Ke	15,00	—
Shan Yao	15,30	—
Lian Qiao	16,14	—
Huang Bai	16,21	—
Wu Mei	16,26	—
Fang Ji	17,07	—
Suan Zao Ren	17,23	—
Cang Er Zi	18,16	—
Sang Ye	20,54	—
Yan Hu Suo	20,67	—
Cang Zhu	21,06	—
Shan Yu Rou	21,58	—
San Qi	22,87	—
Mu Dan Pi	23,43	—
Gui Zhi	23,69	—
Zhe Bei Mu	24,28	—
Chuan Xiong	24,35	—
Dan Shen	26,01	—
Hou Po	26,13	—
Yi Mu Cao	26,65	—
Shen Qu	27,10	—
Fu Zi	27,45	—
Du Zhong	27,63	—
Zi Hua Di Ding	27,73	—
Qiang Huo	27,85	—
Bai Zi Ren	28,21	—
Bai Bian Dou	28,51	—
He Huan Pi	28,54	—
Ye Jiao Teng	29,77	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Mao Dong Qing	29,83	—
Bai Zhu	29,99	—
Zhi Mu	30,04	—
Gou Qi Zi	30,27	—
Hong Hua	30,45	—
Dang Shen	30,53	—
Di Gu Pi	30,87	—
Ji Li	30,97	—
Bai Shao Yao	31,56	—
Pi Pa Ye	31,60	—
Huang Lian	31,60	—
Yin Yang Huo	31,75	—
Tai Zi Shen	31,81	—
Hong Jing Tian	31,82	—
Ban Xia (Jiang)	31,83	—
Chai Hu	31,90	—
Gua Lou	32,35	—
Xi Xian Cao	32,82	—
Yu Zhu	33,00	—
Ma Huang	33,13	—
Yuan Zhi	33,36	—
Lian Zi	33,54	—
Chen Pi	33,55	—
Tao Ren	33,83	—
Dang Gui	35,42	—
Ren Dong Teng	35,85	—
Xia Ku Cao	36,57	—
Huang Qin	37,23	—
Chi Shao (Yao)	37,38	—
Huo Ma Ren	37,60	—
Gan Cao	38,07	—
Ling Zhi	38,75	—
Jiang Huang	38,80	—
Chuang Mu Xiang	38,93	—
Bai Xian Pi	39,67	—
Sheng Jiang	40,78	—
Xin Yi	41,24	—
Yi Yi Ren	42,83	—
Che Qian Zi	42,83	—
Wu Yao	43,14	—
Bai Mao Gen	43,18	—
Ji Xue Teng	43,38	—
Tu Fu Ling	44,45	—
Mang Xiao	44,65	—
Dang Gui Wei	44,76	—
Bu Gu Zhi	45,02	—
Zhu Ru	45,79	—
Pu Gong Ying	45,93	—
Zhi Zi	46,01	—
Sang Zhi	46,16	—
Dan Dou Chi	46,25	—
Tian Hua Fen	47,86	—
Fu Ling	48,39	—
Rou Gui	48,45	—
Fu Xiao Mai	48,57	—
Gou Teng	49,01	—
Zi Wan	49,32	—
Dong Kui Zi	49,49	—
(Shi) Chang Pu	49,84	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Wu Wei Zi* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62265	62265	0,00	14,46
62551	62551	0,00	11,68
62552	62552	0,00	10,40
62705	62705	0,00	18,16
62266	62266	0,00	14,28
62706	62706	0,00	18,22

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Wu Yao
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60040-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Wu Yao	2	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Wu Yao* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Wu Yao	G140H1025921	62741	40	beim Lieferant
PhytoComm	Wu Yao	G140H1025921	62742	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wu Yao*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 Yao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Wu Yao	G140H1025721	62233 [†]	20
PhytoComm	Wu Yao	G140H1025721	62234 [†]	20
PhytoComm	Wu Yao	G140H1025921	62741 [†]	20
PhytoComm	Wu Yao	G140H1025921	62742 [†]	20

- 13 087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Wu Yao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Wu Yao	g140h1025221	1
Phytocomm	Wu Yao	G140H1025521	2
PhytoComm	Wu Yao	G140H1025221	2
PhytoComm	Wu Yao	G140H1025521	1

- 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 *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	160	0	25 641
Typ B	0	80	0	13 087
Typ C	9	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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9422 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,2248 % (> 98,6366 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Wu Yao* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chen Pi	13,52	—
Sha Ren	13,81	—
Yu Jin	14,08	—
Gui Zhi	14,12	—
He Huan Pi	15,19	—
Yi Mu Cao	15,41	—
Lu Gen	15,65	—
Xian He Cao	15,86	—
Gua Lou	16,29	—
Ji Li	16,51	—
Jiang Huang	16,67	—
Gan Jiang	17,34	—
Fang Feng	18,11	—
Hou Po	19,40	—
Fu Zi	19,79	—
Mu Dan Pi	19,80	—
Xu Duan	19,83	—
Ma Bian Cao	21,14	—
Dan Shen	21,46	—
Tu Fu Ling	21,69	—
Gou Qi Zi	21,69	—
Gu Sui Bu	21,89	—
Sang Zhi	21,90	—
(Shi) Chang Pu	22,54	—
Chai Hu	22,64	—
(Bai) Dou Kou	22,95	—
Huang Jing	23,63	—
He Shou Wu	23,65	—
Xiang Fu	23,76	—
Qiang Huo	24,39	—
Chuan Xiong	25,03	—
Du Huo	25,16	—
Mang Xiao	25,25	—
Zi Su Zi	25,37	—
Ju Hua	25,57	—
Hong Jing Tian	25,76	—
Yin Yang Huo	26,05	—
She Gan	26,48	—
Lian Qiao	26,53	—
Yin Chen Hao	26,98	—
Sang Bai Pi	27,30	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ba Ji Tian	27,50	—
Yan Hu Suo	27,59	—
Dang Gui	27,72	—
Zi Wan	27,86	—
Qing Pi	28,50	—
Sang Ji Sheng	28,88	—
Wu Zhu Yu	29,14	—
Huang Bo	29,87	—
Nü Zhen Zi	30,41	—
Chuan Lian Zi	30,64	—
Xie Bai	30,70	—
Huo Ma Ren	31,12	—
E Zhu	31,58	—
Dang Gui Wei	32,31	—
Shan Yao	32,78	—
Di Gu Pi	32,88	—
Hu Zhang	33,07	—
Bai Mao Gen	33,11	—
Zhi Mu	33,85	—
Cang Zhu	34,59	—
San Leng	35,34	—
Bu Gu Zhi	35,45	—
Long Dan (Cao)	35,69	—
Xin Yi	35,84	—
Ge Gen	36,17	—
(Huai) Niu Xi	36,72	—
Huang Lian	36,87	—
Niu Bang Zi	36,98	—
Sheng Jiang	37,27	—
Zhi Ke	37,48	—
Huang Qi	37,52	—
Cang Er Zi	38,07	—
Tian Hua Fen	39,01	—
Ze Xie	39,78	—
Dang Shen	40,61	—
Ku Shen	40,64	—
Bai Bian Dou	41,00	—
Lai Fu Zi	42,14	—
Dan Zhu Ye	42,62	—
Wei Ling Xian	43,02	—
Pu Gong Ying	45,08	—
Xia Ku Cao	45,99	—
Jie Geng	46,16	—
Zhi Shi	46,67	—
Du Zhong	46,74	—
Sang Ye	47,02	—
Mao Dong Qing	47,25	—
Wang Bu Liu Xing	47,70	—
San Qi	48,23	—
Wu Wei Zi	48,26	—
Xi Xian Cao	48,44	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Wu Yao* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62741	62741	0,00	13,80
62234	62234	0,00	13,81
62742	62742	0,00	13,52
62233	62233	0,00	14,17

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Wu Zhu Yu
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	10002260-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Wu Zhu Yu; Evodiae rutecarpae fructus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wu Zhu Yu* 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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Wu Zhu Yu	1	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Wu Zhu Yu* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 Zhu Yu* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Wu Zhu Yu	G103H0766921	62781	40	beim Lieferant
PhytoComm	Wu Zhu Yu	G103H0766921	62782	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wu Zhu Yu*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 Zhu Yu*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Wu Zhu Yu	G103H0766921	62781 [†]	20
PhytoComm	Wu Zhu Yu	G103H0766921	62782 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Wu Zhu Yu*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Wu Zhu Yu	G103H0766022	1
PhytoComm	Wu Zhu Yu	G103H0766321	1

- 851 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 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 Zhu Yu* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Wu Zhu Yu* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem 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	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	0	1	1	851

Die Substanz/Substanzgruppe *Wu Zhu Yu* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8279 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

[†]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.

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Wu Zhu Yu* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Xian He Cao	21,05	—
Huang Bo	21,30	—
Nü Zhen Zi	21,31	—
Ju Hua	22,50	—
Qiang Huo	22,83	—
Xu Duan	23,59	—
Hou Po	26,05	—
Ma Bian Cao	26,65	—
Yin Chen Hao	26,74	—
Wu Yao	26,89	—
Gu Sui Bu	27,03	—
Dan Shen	27,87	—
Ku Shen	27,87	—
Wei Ling Xian	28,06	—
Yi Mu Cao	28,72	—
Dan Zhu Ye	30,18	—
Sha Ren	31,92	—
Sang Ji Sheng	32,17	—
Fang Feng	32,52	—
Ze Xie	32,70	—
Hong Jing Tian	33,94	—
Fu Zi	35,54	—
Gui Zhi	35,69	—
Lian Qiao	36,15	—
Yu Jin	37,54	—
Xie Bai	37,58	—
He Shou Wu	38,12	—
Cang Er Zi	38,42	—
Zi Wan	38,85	—
Qing Pi	40,53	—
He Huan Pi	41,07	—
Xiang Fu	41,43	—
Yin Yang Huo	41,59	—
Huang Lian	41,98	—
Mang Xiao	42,05	—
She Gan	42,18	—
Jing Jie	42,92	—
Chen Pi	42,93	—
Jiang Huang	43,07	—
Gou Qi Zi	43,17	—
Chai Hu	44,16	—
(Shi) Chang Pu	45,63	—
Bu Gu Zhi	46,18	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sang Bai Pi	46,41	—
Cang Zhu	46,63	—
Zhi Shi	47,15	—
Niu Bang Zi	47,49	—
Ge Gen	47,61	—
Gua Lou	48,41	—
Huang Jing	48,76	—
Rou Cong Rong	49,85	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Wu Zhu Yu* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62781	62781	0,00	21,30
62782	62782	0,00	21,05

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Xi Xian Cao**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 60103-2020-03-11
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Xi Xian Cao; Siegesbeckiae herba

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Xi Xian 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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Xi Xian Cao	1	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Xi Xian Cao* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 Xian Cao* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Xi Xian Cao	G229HS309SK1	62555	40	beim Lieferant
PhytoComm	Xi Xian Cao	G229HS309SK1	62556	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xi Xian Cao*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Xi Xian Cao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Xi Xian Cao	G229HS309SK1	62555 [†]	20
PhytoComm	Xi Xian Cao	G229HS309SK1	62556 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Xi Xian Cao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Xi Xian Cao	G229H1431321	1
PhytoComm	Xi Xian Cao	G229H1431521	1
PhytoComm	Xi Xian Cao	G229H1431321	1

- 850 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 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 Xian Cao* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Xi Xian 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	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	0	0	3	850

Die Substanz/Substanzgruppe *Xi Xian 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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8257 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Xi Xian Cao* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tu Fu Ling	8,26	—
Xin Yi	9,18	—
Pu Gong Ying	14,08	—
Xia Ku Cao	15,35	—
Nü Zhen Zi	15,39	—
Shan Yao	19,59	—
Du Zhong	19,85	—
Sang Ye	19,90	—
Yu Jin	20,09	—
Huang Lian	20,18	—
Fang Ji	23,80	—
Jiang Huang	24,30	—
Zhi Ke	24,58	—
Gui Zhi	24,71	—
Hu Zhang	25,13	—
Jiao Gu Lan	26,68	—
Qiang Huo	27,74	—
Bai Xian Pi	27,91	—
Mao Dong Qing	28,32	—
Ling Zhi	28,46	—
Cang Er Zi	28,64	—
Dan Shen	29,15	—
Han Lian Cao	30,06	—
Hou Po	30,29	—
Bai Hua She She Cao	30,43	—
Wu Mei	30,89	—
Fu Zi	31,48	—
Qing Pi	32,31	—
Yin Yang Huo	32,34	—
Yan Hu Suo	32,37	—
Ye Jiao Teng	32,89	—
Wang Bu Liu Xing	34,78	—
Pi Pa Ye	36,12	—
Di Gu Pi	36,84	—
Che Qian Zi	37,74	—
He Huan Pi	37,91	—
Wu Wei Zi	37,98	—
Dan Dou Chi	38,19	—
Mang Xiao	38,50	—
Jin Yin Hua	38,72	—
Ji Xue Teng	39,18	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yi Mu Cao	39,44	—
Sha Ren	39,96	—
Hong Jing Tian	40,31	—
Lian Zi	40,67	—
E Zhu	41,26	—
Ma Huang	41,95	—
Shen Qu	42,25	—
Zi Hua Di Ding	42,42	—
Ji Li	42,44	—
Bai Bian Dou	43,68	—
Xiang Fu	44,65	—
Ren Dong Teng	44,69	—
Wei Ling Xian	44,78	—
Bu Gu Zhi	44,86	—
Wu Yao	45,10	—
Ze Xie	45,14	—
Bai Shao Yao	45,47	—
Chuan Xiong	46,43	—
Chai Hu	46,82	—
Mu Dan Pi	47,09	—
Lian Qiao	47,70	—
Lu Gen	49,11	—
Hong Hua	49,45	—
Gou Qi Zi	49,46	—
Huang Bai	49,94	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Xi Xian Cao* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62556	62556	0,00	8,67
62555	62555	0,00	8,26

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Xia Ku Cao
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60080-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Xia Ku Cao	2	0	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Xia Ku Cao* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 39 821 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.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 13 087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Xia Ku Cao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Xia Ku Cao	G202H1064221	2
Phytocomm	Xia Ku Cao	g202h1064121	1
Phytocomm	Xia Ku Cao	G202H1064421	1
PhytoComm	Xia Ku Cao	G202H1064221	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 *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	25 641
Typ B	0	80	0	13 087
Typ C	0	0	6	847

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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9422 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8235 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Xia Ku Cao* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zhi Shi	7,38	—
Bai Hua She She Cao	11,58	—
Xi Xian Cao	13,83	—
Hu Zhang	16,68	—
Huang Lian	19,02	—
Xin Yi	19,87	—
Tu Fu Ling	20,43	—
Han Lian Cao	20,62	—
Jiang Huang	22,19	—
Xuan Shen	23,21	—
Gui Zhi	24,22	—
Pu Gong Ying	24,60	—
Shan Yao	25,58	—
Sang Ye	26,58	—
Yin Yang Huo	31,43	—
Nü Zhen Zi	31,48	—
Yin Chen Hao	31,63	—
Yi Mu Cao	32,85	—
He Huan Pi	33,15	—
Sha Ren	33,52	—
Huang Bo	34,05	—
Fu Zi	35,33	—
Bu Gu Zhi	36,28	—
Cang Er Zi	37,11	—
Dan Shen	38,08	—
He Shou Wu	38,86	—
Du Zhong	39,16	—
Qiang Huo	39,47	—
Gu Sui Bu	40,19	—
Mang Xiao	40,81	—
Dan Zhu Ye	41,18	—
Wu Zhu Yu	41,62	—
E Zhu	42,61	—
Yu Jin	42,89	—
Jiao Gu Lan	43,92	—
Sang Bai Pi	45,01	—
Bai Xian Pi	45,11	—
Shen Qu	45,74	—
Sang Ji Sheng	47,02	—
Xiang Fu	47,09	—
Yan Hu Suo	47,19	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zhi Ke	47,46	—
Xian He Cao	47,85	—
Ma Bian Cao	47,91	—
Rou Cong Rong	48,11	—
Gou Teng	48,30	—
Ji Li	48,52	—
Xu Duan	48,88	—
Hou Po	49,05	—
Qing Pi	49,21	—
Jing Jie	49,33	—
Wu Mei	49,52	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Xia Ku Cao* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62192	62192	0,00	11,58
62284	62284	0,00	7,39
62283	62283	0,00	7,38
62191	62191	0,00	11,73

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Xian He Cao
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60591-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Xian He Cao; Agrimoniae herba; Xian He Gao

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Xian He 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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Xian He Cao	1	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Xian He Cao* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

In die Generierung der [chemometrischen Modelle](#) gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Xian He Cao* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Xian He Cao	G008H0547921	62585	40	beim Lieferant
PhytoComm	Xian He Cao	G008H0547921	62586	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xian He Cao*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Xian He Cao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Xian He Cao	G008H0547921	62585†	20
PhytoComm	Xian He Cao	G008H0547921	62586†	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Xian He Cao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
phytocomm	Xian He Cao	g008h0547321	1
Phytocomm	Xian He Cao	G008H0547121	1
Phytocomm	Xian He Cao	G008H0547321	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 *Xian He Cao* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Xian He 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	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	0	0	3	850

Die Substanz/Substanzgruppe *Xian He 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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8257 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Xi-an He Cao* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gu Sui Bu	13,61	—
Yu Jin	14,30	—
He Huan Pi	16,24	—
Sang Ji Sheng	16,87	—
He Shou Wu	17,38	—
Yi Mu Cao	19,54	—
Hong Jing Tian	19,72	—
Sha Ren	21,23	—
Wu Yao	21,55	—
Chen Pi	21,56	—
Ma Bian Cao	21,69	—
Dan Shen	23,12	—
Hou Po	23,60	—
Gui Zhi	23,97	—
Sang Bai Pi	24,15	—
Xu Duan	24,32	—
Fu Zi	25,55	—
Yin Chen Hao	25,88	—
Yin Yang Huo	26,36	—
Fang Feng	26,43	—
Wu Zhu Yu	27,35	—
Qiang Huo	28,88	—
Lu Gen	28,99	—
Nü Zhen Zi	29,89	—
Ji Li	29,93	—
Ge Gen	30,59	—
Huang Bo	31,23	—
Jiang Huang	32,59	—
Dan Zhu Ye	32,69	—
Bu Gu Zhi	32,88	—
Mang Xiao	32,90	—
Huang Jing	38,55	—
Xiang Fu	39,27	—
Lian Qiao	39,55	—
(Bai) Dou Kou	39,90	—
Hu Zhang	40,38	—
Zhi Shi	41,35	—
Ju Hua	43,15	—
(Shi) Chang Pu	43,76	—
E Zhu	43,77	—
Gou Qi Zi	45,33	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
She Gan	47,67	—
Shan Yao	48,31	—
Ku Shen	48,35	—
Chai Hu	48,62	—
Sang Ye	48,98	—
Chuan Xiong	49,62	—
Qing Pi	49,68	—
Hua Shi	50,46	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Xian He Cao* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62586	62586	0,00	13,61
62585	62585	0,00	15,77

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Xiang Fu
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60185-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Xiang Fu	2	0	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Xiang Fu* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Xiang Fu	G088H0930921	62777	40	beim Lieferant
PhytoComm	Xiang Fu	G088H0930921	62778	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xiang Fu*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Xiang Fu*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Xiang Fu	G088H0930821	62333 [†]	20
PhytoComm	Xiang Fu	G088H0930821	62334 [†]	20
PhytoComm	Xiang Fu	G088H0930921	62777 [†]	20
PhytoComm	Xiang Fu	G088H0930921	62778 [†]	20

- 13 087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Xiang Fu	G088H0930521	5
Phytocomm	Xiang Fu	g088h0930123	1
PhytoComm	Xiang Fu	G088H0930321	1
PhytoComm	Xiang Fu	G088H0930521	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 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 *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	160	0	25 641
Typ B	0	80	0	13 087
Typ C	0	4	4	845

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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9422 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8230 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Xiang Fu* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
(Shi) Chang Pu	8,84	—
Ze Xie	10,10	—
Gui Zhi	11,26	—
Qing Pi	11,84	—
Sang Zhi	12,10	—
She Gan	12,17	—
Zi Wan	13,93	—
Gou Qi Zi	14,25	—
Yi Mu Cao	14,39	—
Du Huo	14,66	—
Lu Gen	15,34	—
Chai Hu	15,92	—
Dang Gui Wei	16,27	—
Gua Lou	16,40	—
Lian Qiao	17,95	—
Dang Gui	18,56	—
Cang Zhu	18,67	—
Di Gu Pi	19,60	—
Gan Jiang	19,81	—
Wu Yao	20,02	—
Cang Er Zi	20,41	—
Bai Mao Gen	20,44	—
Chuan Xiong	21,44	—
Niu Bang Zi	22,16	—
Ku Shen	22,20	—
Wei Ling Xian	22,89	—
Jiang Huang	22,93	—
Tian Hua Fen	23,51	—
Ji Li	23,71	—
San Leng	23,78	—
(Huai) Niu Xi	24,05	—
Fang Feng	24,53	—
Shan Yao	24,71	—
Huang Qi	25,52	—
Zhi Mu	25,82	—
Mu Dan Pi	25,90	—
Huo Ma Ren	26,04	—
Zhi Ke	26,23	—
Chi Shao (Yao)	26,31	—
Pu Gong Ying	26,57	—
Jie Geng	27,11	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Xie Bai	27,90	—
(Bai) Dou Kou	28,01	—
E Zhu	28,44	—
Wu Wei Zi	28,50	—
Ju Hua	28,91	—
Hou Po	29,13	—
Yan Hu Suo	29,35	—
Hong Jing Tian	29,64	—
Fu Zi	29,67	—
Sha Ren	29,84	—
Yuan Zhi	30,11	—
Huang Lian	30,12	—
Chen Pi	30,33	—
Mang Xiao	30,43	—
Zi Su Zi	30,63	—
Chuan Lian Zi	30,71	—
Xu Duan	30,87	—
Xin Yi	31,26	—
Tu Fu Ling	31,69	—
Zhi Zi	32,63	—
Jin Yin Hua	32,95	—
Ba Ji Tian	33,11	—
Huang Bo	33,62	—
Long Dan (Cao)	34,06	—
Dang Shen	34,60	—
Sha Shen (Bei)	35,11	—
He Huan Pi	35,66	—
Xian He Cao	35,77	—
Gan Cao	37,24	—
Shan Yu Rou	37,50	—
Bai Shao Yao	37,58	—
Sang Ye	37,75	—
Mao Dong Qing	38,13	—
Lai Fu Zi	38,18	—
Qiang Huo	38,33	—
Dong Gua Zi	38,95	—
Sheng Jiang	39,00	—
Zi Hua Di Ding	39,52	—
Dan Shen	39,90	—
Xi Xian Cao	39,91	—
Fang Ji	40,29	—
Du Zhong	40,70	—
Nü Zhen Zi	40,98	—
Bai Zhu	41,04	—
Lian Zi	41,27	—
Huang Bai	41,47	—
Yu Jin	42,22	—
Hu Zhang	42,76	—
Mu Gua	42,89	—
Dan Dou Chi	42,92	—
Jiao Gu Lan	43,44	—
Ma Bian Cao	43,88	—
Gu Sui Bu	44,15	—
Bai Xian Pi	44,18	—
Ye Jiao Teng	44,61	—
Yin Yang Huo	45,14	—
Ji Xue Teng	45,22	—
Bai He	45,42	—
Wu Zhu Yu	45,45	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Qin Jiao	45,64	—
Bu Gu Zhi	45,87	—
Che Qian Zi	46,17	—
Ge Gen	46,86	—
Ban Zhi Lian	48,55	—
Wu Mei	48,57	—
Ren Dong Teng	48,63	—
Sang Ji Sheng	49,01	—
Shen Qu	49,13	—
Sang Bai Pi	49,78	—
He Shou Wu	49,88	—
Gou Teng	50,08	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Xiang Fu* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	8,99
62778	62778	0,00	9,82
62334	62334	0,00	8,84
62777	62777	0,00	10,00

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Xie Bai
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60362-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Xie Bai	1	0	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Xie Bai* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	G504H1830821	62321	40	beim Lieferant
PhytoComm	Xie Bai	G504H1830821	62322	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xie Bai*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Xie Bai*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Xie Bai	G504H1830821	62321†	20
PhytoComm	Xie Bai	G504H1830821	62322†	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Xie Bai	G504H1830421	1
Phytocomm	Xie Bai	G504H1830422	1
PhytoComm	Xie Bai	G504H1830321	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 *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	80	0	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	0	0	3	850

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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8257 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Xie Bai* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gua Lou	12,41	—
Huo Ma Ren	13,87	—
Gan Jiang	15,71	—
Zi Su Zi	16,02	—
She Gan	16,24	—
Zhi Mu	17,07	—
(Huai) Niu Xi	19,34	—
Gou Qi Zi	19,66	—
Cang Zhu	20,33	—
Chai Hu	20,45	—
Cang Er Zi	23,92	—
Fang Feng	24,01	—
Bai Bian Dou	24,14	—
Yi Mu Cao	24,32	—
Sang Zhi	24,40	—
Xiang Fu	25,38	—
(Shi) Chang Pu	25,58	—
Jie Geng	25,70	—
Ji Li	26,43	—
Di Gu Pi	26,83	—
Gui Zhi	26,86	—
Yan Hu Suo	27,20	—
Mang Xiao	27,37	—
Niu Bang Zi	27,77	—
Qing Pi	28,50	—
Jiang Huang	28,50	—
Huang Qi	28,95	—
Shan Yao	29,07	—
Dang Shen	29,43	—
Wei Ling Xian	29,59	—
Du Huo	29,66	—
Hou Po	30,93	—
Lian Qiao	31,11	—
Dong Gua Zi	31,30	—
Ku Shen	31,61	—
Dang Gui	31,72	—
Zi Wan	32,04	—
Sha Ren	32,06	—
Qiang Huo	32,09	—
Chen Pi	32,11	—
Ba Ji Tian	32,38	—
(Bai) Dou Kou	32,43	—
Dang Gui Wei	32,48	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tian Hua Fen	33,13	—
San Qi	33,23	—
Wu Yao	33,69	—
Huang Bo	33,81	—
Mu Gua	34,36	—
Sheng Jiang	34,39	—
Chuan Xiong	34,63	—
Bai Mao Gen	35,26	—
Nü Zhen Zi	35,50	—
Ju Hua	35,71	—
E Zhu	35,73	—
Wang Bu Liu Xing	35,81	—
Xu Duan	36,54	—
Lai Fu Zi	36,78	—
Bai Zhu	37,16	—
Zhi Zi	37,39	—
He Huan Pi	37,96	—
Chuan Lian Zi	38,09	—
Ze Xie	39,52	—
San Leng	40,06	—
Bai He	40,27	—
Ma Bian Cao	40,69	—
Yuan Zhi	40,73	—
Chi Shao (Yao)	40,75	—
Long Dan (Cao)	40,81	—
Lu Gen	40,98	—
Xian He Cao	41,59	—
Jin Yin Hua	41,60	—
Wu Wei Zi	41,73	—
Xin Yi	41,78	—
Yin Yang Huo	42,13	—
Zhi Ke	42,59	—
Mu Dan Pi	43,20	—
Huang Lian	43,25	—
Lian Zi	44,15	—
Tu Fu Ling	44,63	—
Hong Jing Tian	45,44	—
Ban Xia (Jiang)	45,55	—
Sha Shen (Bei)	46,24	—
Pu Gong Ying	46,62	—
Dan Shen	46,77	—
Fu Zi	46,86	—
Bai Xian Pi	47,14	—
Yu Jin	47,15	—
Sang Bai Pi	47,33	—
Bu Gu Zhi	49,29	—
Huang Jing	49,34	—
Fang Ji	50,20	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Xie Bai* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62322	62322	0,00	12,41
62321	62321	0,00	12,67

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Xin Yi**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 60231-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Xin Yi	3	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Xin Yi* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Xin Yi	G153HS139SH1	62603	40	beim Lieferant
PhytoComm	Xin Yi	G153HS139SH1	62604	40	beim Lieferant
PhytoComm	Xin Yi	G153HS139SP1	62725	40	beim Lieferant
PhytoComm	Xin Yi	G153HS139SP1	62726	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xin Yi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 561 Spektren aus insgesamt 316 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Xin Yi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Xin Yi	G153H0758821	62351 [†]	20
PhytoComm	Xin Yi	G153H0758821	62352 [†]	20
PhytoComm	Xin Yi	G153HS139SH1	62603 [†]	20
PhytoComm	Xin Yi	G153HS139SH1	62604 [†]	20
PhytoComm	Xin Yi	G153HS139SP1	62725 [†]	20
PhytoComm	Xin Yi	G153HS139SP1	62726 [†]	20

- 13 047 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Xin Yi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Xin Yi	G153H0758521	1
PhytoComm	Xin Yi	G153H0758321	1

- 851 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 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	240	0	25 561
Typ B	0	120	0	13 047
Typ C	0	0	2	851

[†]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 *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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9421 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8279 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Xin Yi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Xi Xian Cao	6,35	—
Pu Gong Ying	7,31	—
Tu Fu Ling	10,55	—
Xia Ku Cao	12,85	—
Nü Zhen Zi	13,14	—
Bai Hua She She Cao	14,66	—
Sang Ye	15,78	—
Han Lian Cao	18,59	—
Shan Yao	18,60	—
Zhi Shi	19,47	—
Hu Zhang	20,25	—
Xuan Shen	20,73	—
Huang Lian	20,94	—
Jiang Huang	21,26	—
Qing Hao	22,97	—
Rou Cong Rong	24,82	—
Gui Zhi	25,12	—
Yin Yang Huo	25,31	—
Yi Mu Cao	25,64	—
Du Zhong	25,97	—
Yu Jin	26,42	—
Cang Er Zi	26,63	—
Fang Ji	30,66	—
Fu Zi	30,96	—
Huang Bo	31,07	—
Yan Hu Suo	31,83	—
Dan Shen	31,89	—
Qiang Huo	31,98	—
Zhi Ke	33,32	—
Bu Gu Zhi	33,92	—
Mao Dong Qing	34,85	—
He Huan Pi	35,25	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Xian Pi	35,38	—
Yin Chen Hao	35,55	—
Gou Teng	35,62	—
Sha Ren	35,64	—
Hou Po	35,64	—
Jiao Gu Lan	36,10	—
Wu Mei	36,91	—
Ling Zhi	37,07	—
Qing Pi	37,14	—
Wang Bu Liu Xing	37,66	—
Dan Zhu Ye	37,72	—
Ye Jiao Teng	38,39	—
Shen Qu	38,94	—
Wu Wei Zi	39,67	—
Sang Ji Sheng	40,42	—
Mang Xiao	40,45	—
Di Gu Pi	41,35	—
Pi Pa Ye	42,20	—
Ji Li	42,29	—
Wei Ling Xian	42,48	—
E Zhu	43,08	—
Hong Jing Tian	43,25	—
Xiang Fu	44,16	—
Wu Yao	44,65	—
Che Qian Zi	44,77	—
Jin Yin Hua	45,08	—
Dan Dou Chi	45,20	—
Jing Jie	45,26	—
Gu Sui Bu	45,32	—
Guang Huo Xiang	45,50	—
Ze Xie	45,79	—
Xu Duan	46,95	—
He Shou Wu	47,27	—
Wu Zhu Yu	47,28	—
Gou Qi Zi	47,79	—
Ma Huang	48,06	—
Sang Bai Pi	48,12	—
Lu Gen	48,20	—
Jin Qian Cao	48,48	—
Hua Shi	48,64	—
Chai Hu	49,18	—
Lian Zi	49,18	—
Ji Xue Teng	49,32	—
Ma Bian Cao	50,00	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Xin Yi* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62352	62352	0,00	19,72
62726	62726	0,00	14,66
62725	62725	0,00	14,82
62603	62603	0,00	6,41
62604	62604	0,00	6,35
62351	62351	0,00	20,40

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Xu Duan**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 60245-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Xu Duan	2	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Xu Duan* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	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 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xu Duan*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Xu Duan*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Xu Duan	G092H2106821	62329 [†]	20
PhytoComm	Xu Duan	G092H2106821	62330 [†]	20
PhytoComm	Xu Duan	G092H2106822	62525 [†]	20
PhytoComm	Xu Duan	G092H2106822	62526 [†]	20

- 13 087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Xu Duan*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Xu Duan	G092H2106422	1

- 852 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 515 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 *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	160	0	25 641
Typ B	0	80	0	13 087
Typ C	4	1	0	848

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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9422 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	98,9922 % (> 98,4094 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Xu Duan* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yin Chen Hao	11,69	—
Nü Zhen Zi	11,87	—
Wei Ling Xian	13,11	—
Ma Bian Cao	14,77	—
Huang Bo	16,36	—
Sang Bai Pi	16,41	—
Yi Mu Cao	16,64	—
Yin Yang Huo	17,27	—
Qiang Huo	17,45	—
Dan Zhu Ye	18,70	—
Ku Shen	21,54	—
Bu Gu Zhi	21,70	—
Gui Zhi	22,24	—
Dan Shen	22,54	—
Sang Ji Sheng	22,99	—
Jing Jie	23,20	—
He Huan Pi	23,39	—
Gu Sui Bu	24,88	—
Wu Zhu Yu	25,51	—
Cang Er Zi	25,75	—
Yu Jin	25,84	—
Chen Pi	26,38	—
Fu Zi	27,18	—
He Shou Wu	27,22	—
Hou Po	27,41	—
Sha Ren	27,53	—
Lian Qiao	27,58	—
Hong Jing Tian	28,04	—
Xian He Cao	28,27	—
(Shi) Chang Pu	28,44	—
Fang Feng	28,90	—
Ze Xie	30,18	—
Qing Pi	31,10	—
Wu Yao	31,34	—
Gou Teng	31,79	—
Jiang Huang	31,82	—
Rou Cong Rong	32,69	—
Zi Wan	33,68	—
Du Zhong	33,98	—
Ju Hua	34,08	—
Gua Lou	34,15	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Pu Gong Ying	36,33	—
She Gan	36,64	—
Gan Cao	36,99	—
Xie Bai	38,01	—
Ge Gen	38,50	—
Xiang Fu	38,72	—
Hu Zhang	39,38	—
Huang Lian	40,01	—
Mang Xiao	40,28	—
(Sheng) Di Huang	40,29	—
Huang Jing	40,81	—
Shen Qu	41,46	—
Chai Hu	41,56	—
Cang Zhu	41,87	—
Xin Yi	42,52	—
(Bai) Dou Kou	43,49	—
Wu Jia Pi	43,51	—
Ji Li	44,21	—
Xia Ku Cao	44,51	—
Zhi Zi	44,58	—
Niu Bang Zi	45,11	—
Lu Gen	45,48	—
Gou Qi Zi	45,88	—
Wu Wei Zi	46,27	—
Jin Qian Cao	46,55	—
Zhi Shi	46,61	—
Huang Qi	46,95	—
Sang Zhi	47,20	—
Huo Ma Ren	47,75	—
Chi Shao (Yao)	48,23	—
Du Huo	48,57	—
Han Lian Cao	48,61	—
Dang Gui	48,67	—
Shan Yao	49,31	—
Xi Xian Cao	49,44	—
Sang Ye	49,58	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Xu Duan* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62525	62525	0,00	13,39
62526	62526	0,00	13,11
62329	62329	0,00	11,69
62330	62330	0,00	12,19

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Xuan Shen**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 60095-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Xuan Shen	3	0	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Xuan Shen* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	G223HS092RN1	62273	40	beim Lieferant
PhytoComm	Xuan Shen	G223HS092RN1	62274	40	beim Lieferant
PhytoComm	Xuan Shen	G223HS092SH1	62553	40	beim Lieferant
PhytoComm	Xuan Shen	G223HS092SH1	62554	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 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.
- 25 561 Spektren aus insgesamt 316 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Xuan Shen	G223HS092QH1	62199 [†]	20
PhytoComm	Xuan Shen	G223HS092QH1	62200 [†]	20
PhytoComm	Xuan Shen	G223HS092RN1	62273 [†]	20
PhytoComm	Xuan Shen	G223HS092RN1	62274 [†]	20
PhytoComm	Xuan Shen	G223HS092SH1	62553 [†]	20
PhytoComm	Xuan Shen	G223HS092SH1	62554 [†]	20

- 13 047 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Euro OTC	Xuan Shen	H0537021	1
Phytocomm	Xuan Shen	g22h0537322	1
Phytocomm	Xuan Shen	G223H0537421	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 *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	25 561
Typ B	0	120	0	13 047
Typ C	0	0	3	850

[†]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 *Xuan 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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9421 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8257 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Xuan Shen* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sha Ren	16,57	—
Du Zhong	23,99	—
Jing Jie	24,00	—
Yin Chen Hao	24,27	—
Pu Gong Ying	25,22	—
Bu Gu Zhi	25,64	—
Zhi Shi	26,82	—
Xia Ku Cao	27,67	—
Guang Huo Xiang	29,49	—
Wu Jia Pi	29,89	—
Yin Yang Huo	30,69	—
(Sheng) Di Huang	30,92	—
Sang Bai Pi	32,40	—
Qing Hao	33,82	—
Yi Mu Cao	35,51	—
Jin Qian Cao	35,53	—
Sang Ji Sheng	37,12	—
Gui Zhi	38,72	—
Dan Zhu Ye	38,82	—
Huang Bo	41,10	—
Xian He Cao	41,78	—
Shu Di (Huang)	41,98	—
Dan Shen	43,39	—
Nü Zhen Zi	43,67	—
Xu Duan	44,85	—
Hu Zhang	45,03	—
Ma Bian Cao	45,34	—
Wu Zhu Yu	45,36	—
Hua Shi	46,18	—
Qiang Huo	48,12	—
Yu Xing Cao	50,25	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Xuan Shen* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62273	62273	0,00	25,51
62199	62199	0,00	18,09
62274	62274	0,00	25,22
62553	62553	0,00	16,57
62554	62554	0,00	16,76
62200	62200	0,00	19,59

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Yan Hu Suo
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60439-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Yan Hu Suo	2	0	4

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Yan Hu Suo* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	G081H0805821	62371	40	beim Lieferant
PhytoComm	Yan Hu Suo	G081H0805821	62372	40	beim Lieferant
PhytoComm	Yan Hu Suo	G081HS161SG1	62677	40	beim Lieferant
PhytoComm	Yan Hu Suo	G081HS161SG1	62678	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 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.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Yan Hu Suo	G081H0805821	62371 [†]	20
PhytoComm	Yan Hu Suo	G081H0805821	62372 [†]	20
PhytoComm	Yan Hu Suo	G081HS161SG1	62677 [†]	20
PhytoComm	Yan Hu Suo	G081HS161SG1	62678 [†]	20

- 13 087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Yan Hu Suo	G081H0805223	1
Phytocomm	Yan Hu Suo	G081f1000301	1
Phytocomm	Yan Hu Suo	G081H0805521	1
PhytoComm	Yan Hu Suo	G081H0805223	1
PhytoComm	Yan Hu Suo	G081H0805223	1
PhytoComm	Yan Hu Suo	G081H0805521	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 *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	25 641
Typ B	0	80	0	13 087
Typ C	0	0	6	847

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:

[†]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.

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9422 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8235 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Yan Hu Suo* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Hou Po	6,12	—
Shan Yao	9,41	—
Pi Pa Ye	10,51	—
Jiang Huang	11,15	—
Fang Ji	11,95	—
Ren Dong Teng	12,29	—
Gui Zhi	12,67	—
Chai Hu	12,90	—
Bai Xian Pi	13,13	—
(Bai) Dou Kou	13,17	—
Sang Zhi	13,55	—
Yu Jin	13,78	—
Bai Bian Dou	14,05	—
Che Qian Zi	14,39	—
Jin Yin Hua	14,47	—
Mu Dan Pi	14,71	—
Fu Zi	15,13	—
Yin Yang Huo	15,30	—
Dan Shen	15,36	—
Dan Dou Chi	15,52	—
Xiang Fu	16,70	—
Qing Pi	16,74	—
Qiang Huo	16,98	—
Yuan Zhi	17,09	—
Shen Qu	17,11	—
Gan Jiang	17,41	—
Tu Fu Ling	17,94	—
Zi Hua Di Ding	17,96	—
Ji Xue Teng	18,21	—
Jiao Gu Lan	18,26	—
Ma Huang	18,31	—
Chuan Xiong	18,44	—
Mao Dong Qing	18,60	—
Ling Zhi	18,66	—
Hong Jing Tian	18,70	—
Tian Hua Fen	18,87	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Shao Yao	18,89	—
Ji Li	18,95	—
Ye Jiao Teng	19,09	—
Lian Qiao	19,15	—
Lian Zi	19,32	—
Sha Ren	19,41	—
He Huan Pi	19,58	—
Wu Wei Zi	19,77	—
Wu Yao	20,69	—
Yi Mu Cao	20,71	—
Lu Gen	21,47	—
Du Zhong	21,65	—
Huang Lian	21,77	—
Gua Lou	22,02	—
She Gan	22,91	—
Huo Ma Ren	22,95	—
Di Gu Pi	23,08	—
Tao Ren	23,58	—
Bai Zi Ren	23,76	—
Zi Su Zi	24,25	—
Cang Er Zi	24,25	—
Ze Xie	25,06	—
Zhi Ke	25,23	—
Chuan Lian Zi	25,54	—
(Shi) Chang Pu	25,90	—
Shan Yu Rou	25,93	—
Tai Zi Shen	25,99	—
Dang Gui	26,09	—
Ba Ji Tian	26,11	—
Zi Wan	26,14	—
Cang Zhu	26,34	—
Huang Bai	26,82	—
Ma Huang Gen	27,10	—
Gou Teng	27,21	—
Sha Shen (Bei)	27,24	—
Xie Bai	27,32	—
Sheng Jiang	27,37	—
Mang Xiao	27,41	—
Zhe Bei Mu	27,78	—
Wang Bu Liu Xing	27,91	—
E Zhu	28,04	—
Rou Gui	28,12	—
Gou Qi Zi	28,13	—
Zhi Mu	28,63	—
Ban Xia (Jiang)	29,19	—
(Huai) Niu Xi	29,21	—
Chen Pi	29,37	—
Pu Gong Ying	29,57	—
Xian He Cao	30,10	—
Du Huo	30,20	—
Fu Xiao Mai	30,35	—
Fu Ling	30,55	—
Ma Bian Cao	30,60	—
Bu Gu Zhi	30,79	—
Niu Bang Zi	30,85	—
Suan Zao Ren	31,73	—
San Qi	31,78	—
Da Zao	32,60	—
Xin Yi	32,83	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dang Gui Wei	32,90	—
Yi Yi Ren	33,02	—
Sang Ye	33,42	—
Huang Qin	33,56	—
Bai Zhu	33,61	—
Yu Zhu	34,27	—
Jie Geng	34,65	—
Ci Wu Jia	34,77	—
Bai Mao Gen	35,97	—
Dang Shen	36,10	—
Hu Zhang	36,45	—
Huang Bo	36,45	—
Chuang Mu Xiang	37,02	—
Ku Shen	37,25	—
Gan Cao	37,53	—
Xi Xian Cao	37,83	—
Fang Feng	37,88	—
Nü Zhen Zi	38,03	—
Long Dan (Cao)	38,65	—
Fu Shen	39,15	—
Sang Ji Sheng	40,05	—
Zhu Ru	40,56	—
Gu Sui Bu	41,58	—
Xia Ku Cao	41,65	—
San Leng	41,75	—
Ju Hua	42,00	—
Sang Bai Pi	42,10	—
Wei Ling Xian	42,35	—
Huang Qi	42,35	—
Lai Fu Zi	42,39	—
Xu Duan	42,59	—
Chi Shao (Yao)	43,51	—
Wu Zhu Yu	44,10	—
Long Yan Rou	44,58	—
Zhu Ling	45,18	—
Hong Hua	45,98	—
He Shou Wu	47,01	—
Yin Chen Hao	47,14	—
Wu Mei	47,37	—
Fo Shou	47,40	—
Zhi Zi	48,76	—
Dong Gua Zi	48,79	—
Bai He	49,34	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Yan Hu Suo* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62678	62678	0,00	6,12
62372	62372	0,00	11,28
62371	62371	0,00	11,15
62677	62677	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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ye Jiao Teng
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60068-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Ye Jiao Teng	3	0	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ye Jiao Teng* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	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
PhytoComm	Ye Jiao Teng	G288HS163SK1	62625	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ye Jiao Teng	G288HS163SK1	62626	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ye Jiao Teng*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 561 Spektren aus insgesamt 316 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Ye Jiao Teng*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
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
PhytoComm	Ye Jiao Teng	G288HS163SK1	62625 [†]	20
PhytoComm	Ye Jiao Teng	G288HS163SK1	62626 [†]	20

- 13 047 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Ye Jiao Teng	g228h0085223	1
Phytocomm	Ye Jiao Teng	G288H0885223	1
Phytocomm	Ye Jiao Teng	G288H0885522	2
PhytoComm	Ye Jiao Teng	G288H0885522	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 *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.

[†]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	3	236	4	25 558
Typ B	0	117	3	13 047
Typ C	0	0	6	847

Die Substanz/Substanzgruppe *Ye Jiao 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	99,9891 % (> 99,9741 %)	98,3333 % (> 97,0833 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9421 %)	97,5000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8235 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ye Jiao Teng* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ji Xue Teng	4,91	—
Bai Xian Pi	6,85	—
Tu Fu Ling	7,67	—
Dan Dou Chi	7,84	—
Yin Yang Huo	9,26	—
Rou Gui	9,69	—
Ren Dong Teng	10,74	—
Ling Zhi	12,86	—
Chen Pi	13,61	—
Fo Shou	13,62	—
Dan Shen	14,12	—
Yuan Zhi	14,25	—
Tai Zi Shen	14,54	—
Gou Teng	14,55	—
Mao Dong Qing	14,84	—
Bai Shao Yao	14,94	—
Ma Huang Gen	15,22	—
Huo Ma Ren	15,27	—
Yu Jin	15,30	—
Lian Zi	15,40	—
Shen Qu	15,64	—
Ma Huang	15,85	—
He Huan Pi	15,87	—
Tao Ren	16,06	—
Bai Bian Dou	16,23	—
Yan Hu Suo	17,06	—
Hou Po	17,69	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sheng Jiang	18,89	—
Jin Yin Hua	19,57	—
Gui Zhi	20,20	—
Qiang Huo	20,35	—
Chuan Xiong	20,64	—
Ci Wu Jia	20,92	—
Pi Pa Ye	21,21	—
Chai Hu	22,19	—
Zhe Bei Mu	22,37	—
Shan Yao	22,38	—
Long Yan Rou	22,45	—
Fu Shen	22,47	—
Fang Ji	22,75	—
Da Zao	23,13	—
Mu Dan Pi	23,30	—
Ban Xia (Jiang)	23,36	—
Che Qian Zi	23,64	—
Lian Qiao	23,67	—
Yi Yi Ren	23,96	—
Di Gu Pi	24,07	—
Gua Lou	24,31	—
Zi Hua Di Ding	24,38	—
Zhi Ke	24,43	—
Tian Men Dong	24,70	—
Ji Li	24,77	—
Hong Jing Tian	25,00	—
Huang Lian	25,03	—
Fu Ling	25,05	—
Jiao Gu Lan	25,20	—
Tian Hua Fen	25,61	—
Fu Zi	26,21	—
Yu Zhu	26,38	—
Du Zhong	27,08	—
Cang Zhu	29,57	—
Fu Xiao Mai	29,69	—
Bai Zi Ren	30,63	—
Qing Pi	30,97	—
Zhu Ru	31,86	—
Wu Wei Zi	32,29	—
Gou Qi Zi	32,74	—
Dang Gui Wei	32,87	—
Huang Qin	32,98	—
Dang Shen	32,99	—
Ban Zhi Lian	33,49	—
Zhi Mu	34,06	—
Mang Xiao	34,77	—
San Qi	34,94	—
Shan Yu Rou	35,21	—
Sang Zhi	36,53	—
Jie Geng	36,90	—
Chi Shao (Yao)	38,10	—
Dang Gui	38,42	—
Huang Bai	39,10	—
Pu Gong Ying	39,69	—
Bai Zhu	39,86	—
Gan Cao	40,17	—
Bai He	41,10	—
Ze Xie	42,66	—
Guang Huo Xiang	45,40	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Hua Shi	45,71	—
San Leng	46,12	—
Suan Zao Ren	47,40	—
Ai Ye	47,48	—
Chuang Mu Xiang	47,59	—
Wang Bu Liu Xing	47,98	—
Chuan Lian Zi	49,59	—
Bai Mao Gen	50,59	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ye Jiao Teng* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62422	62422	0,00	5,28
62626	62626	0,00	6,85
62131	62131	0,00	40,87
62625	62625	0,00	7,14
62132	62132	0,00	40,71
62421	62421	0,00	4,91

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Yi Mu Cao
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60105-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Yi Mu Cao	3	0	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Yi Mu Cao* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	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 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Yi Mu Cao*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 561 Spektren aus insgesamt 316 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Yi Mu Cao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
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

- 13047 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Yi Mu Cao	g134h1050024	1
PhytoComm	Yi Mu Cao	G134H1050521	1
PhytoComm	Yi Mu Cao	G134H1050321	1
PhytoComm	Yi Mu Cao	G134H1050521	3
PhytoComm	Yi Mu Cao	G134H1050621	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 *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.

[†]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	240	0	25 561
Typ B	0	120	0	13 047
Typ C	2	1	6	844

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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9421 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	99,8062 % (> 99,2178 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Yi Mu Cao* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gui Zhi	8,92	—
Xu Duan	13,14	—
Qiang Huo	14,82	—
Huang Bo	15,07	—
Wei Ling Xian	16,24	—
Yin Yang Huo	17,42	—
Nü Zhen Zi	17,73	—
Fu Zi	17,83	—
Wu Yao	17,84	—
Dan Zhu Ye	19,99	—
Bu Gu Zhi	20,56	—
Cang Er Zi	21,20	—
Qing Pi	21,62	—
Jiang Huang	21,81	—
Ze Xie	24,31	—
Sha Ren	24,72	—
He Huan Pi	24,79	—
Dan Shen	25,56	—
Ju Hua	26,53	—
Xin Yi	26,95	—
Hu Zhang	27,08	—
Gou Teng	27,28	—
Ma Bian Cao	27,46	—
Gua Lou	27,49	—
Rou Cong Rong	28,46	—
Pu Gong Ying	29,81	—
Xiang Fu	29,85	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Hou Po	30,31	—
Shan Yao	30,45	—
Ku Shen	31,77	—
(Shi) Chang Pu	31,92	—
Hong Jing Tian	32,10	—
Yin Chen Hao	32,38	—
Shen Qu	33,03	—
Gu Sui Bu	33,16	—
Jing Jie	33,37	—
Huang Lian	33,54	—
Sang Ye	33,91	—
Sang Ji Sheng	33,92	—
Lian Qiao	34,07	—
Niu Bang Zi	34,66	—
Chen Pi	35,11	—
Lu Gen	35,88	—
Chai Hu	36,22	—
Gou Qi Zi	36,51	—
Xi Xian Cao	36,64	—
Wu Wei Zi	37,00	—
Bai Hua She She Cao	37,03	—
Wu Zhu Yu	37,23	—
Han Lian Cao	37,34	—
(Bai) Dou Kou	37,61	—
She Gan	37,92	—
Sang Bai Pi	38,20	—
Fang Feng	38,97	—
Ji Li	38,99	—
Xie Bai	39,02	—
Mang Xiao	39,32	—
Zhi Zi	39,64	—
Du Zhong	39,87	—
Xia Ku Cao	40,66	—
Gan Cao	40,94	—
Qing Hao	41,17	—
Xian He Cao	41,81	—
Di Gu Pi	42,14	—
He Shou Wu	42,59	—
Cang Zhu	43,16	—
Dong Kui Zi	44,37	—
Mao Dong Qing	44,65	—
Yu Jin	44,75	—
Du Huo	45,49	—
Bai Mao Gen	45,94	—
Tu Fu Ling	46,45	—
Zi Wan	46,55	—
E Zhu	46,97	—
Zhi Shi	47,35	—
Gan Jiang	47,68	—
Jin Yin Hua	47,87	—
Yan Hu Suo	48,09	—
Wu Mei	48,75	—
Dang Gui	48,81	—
(Sheng) Di Huang	48,82	—
Zhi Mu	49,01	—
Sang Zhi	49,72	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die

Substanz/Substanzgruppe *Yi Mu Cao* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
61984	61984	0,00	8,92
62541	62541	0,00	14,82
62409	62409	0,00	13,14
61983	61983	0,00	9,19
62542	62542	0,00	15,27
62410	62410	0,00	13,14

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Yi Yi Ren
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60174-2020-03-11
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 *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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Yi Yi Ren	3	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Yi Yi Ren* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	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
PhytoComm	Yi Yi Ren	G078HS336SH1	62675	40	beim Lieferant
PhytoComm	Yi Yi Ren	G078HS336SH1	62676	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Yi Yi Ren*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 561 Spektren aus insgesamt 316 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Yi Yi Ren*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
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
PhytoComm	Yi Yi Ren	G078HS336SH1	62675 [†]	20
PhytoComm	Yi Yi Ren	G078HS336SH1	62676 [†]	20

- 13 047 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Yi Yi Ren	G078H1701323	1
Phytocomm	Yi Yi Ren	g078h1701323	1
Phytocomm	Yi Yi Ren	G078H1701522	3
PhytoComm	Yi Yi Ren	G078H1701323	6

- 842 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 *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	13	233	7	25 548
Typ B	17	116	4	13 030
Typ C	0	8	3	842

[†]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 *Yi Yi 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	99,9637 % (> 99,9487 %)	97,0833 % (> 95,8333 %)
Typ B	99,9079 % (> 99,8790 %)	96,6667 % (> 94,1667 %)
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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Yi Yi Ren* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fu Xiao Mai	2,22	—
Zhu Ru	3,50	—
Sheng Jiang	5,57	—
Rou Gui	6,94	—
Fu Ling	7,66	—
Ban Xia (Jiang)	7,91	—
Di Gu Pi	8,23	—
Gui Zhi	8,28	—
Wang Bu Liu Xing	8,90	—
Bai Bian Dou	9,45	—
Ci Wu Jia	9,48	—
Fu Shen	9,71	—
He Huan Pi	10,23	—
Lian Zi	11,07	—
Ma Huang Gen	11,42	—
Ji Li	12,25	—
Tao Ren	12,28	—
Gou Teng	13,89	—
Bai Shao Yao	14,49	—
Ji Xue Teng	14,57	—
Shen Qu	14,81	—
Bai Zi Ren	15,04	—
Ling Zhi	15,19	—
Zhe Bei Mu	15,99	—
Huo Ma Ren	18,29	—
Bai Xian Pi	19,02	—
Tian Hua Fen	19,66	—
Tai Zi Shen	20,38	—
Gua Lou	21,25	—
Shan Yao	23,15	—
Yuan Zhi	23,35	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fo Shou	23,84	—
Yu Jin	23,85	—
Ye Jiao Teng	25,18	—
Pi Pa Ye	25,23	—
Tian Men Dong	25,39	—
Long Yan Rou	25,86	—
Da Zao	27,16	—
Chen Pi	27,18	—
Lian Qiao	27,25	—
Ren Dong Teng	27,64	—
Yan Hu Suo	29,23	—
Chuan Xiong	29,87	—
Tu Fu Ling	30,31	—
Dang Shen	33,21	—
Dan Shen	33,87	—
Shan Yu Rou	34,25	—
Fu Zi	34,52	—
Zhi Mu	34,56	—
Fang Ji	34,65	—
Mao Dong Qing	34,70	—
Wu Wei Zi	35,07	—
Dan Dou Chi	36,22	—
San Qi	37,09	—
Jiao Gu Lan	37,22	—
Dang Gui Wei	37,87	—
Mang Xiao	38,51	—
Yin Yang Huo	39,33	—
Chai Hu	39,60	—
Huang Qin	40,40	—
Jin Yin Hua	40,62	—
Zhi Ke	40,63	—
Che Qian Zi	42,32	—
Yu Zhu	43,74	—
Dang Gui	43,85	—
Hou Po	44,54	—
Cang Zhu	46,57	—
Suan Zao Ren	47,42	—
Ma Huang	47,55	—
Hong Jing Tian	48,76	—
Jie Geng	50,12	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Yi Yi Ren* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62098	62098	0,00	49,98
62676	62676	0,00	2,22
62280	62280	0,00	3,93
62675	62675	0,00	2,38
62279	62279	0,00	3,12
62097	62097	0,00	50,98

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Yin Chen Hao
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60163-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Yin Chen Hao	2	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Yin Chen Hao* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 39 821 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.
- 25 681 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 13 107 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Yin Chen Hao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Fagron	Yin Chen Hao	G034H1030421	2

- 851 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 515 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	4	120	0	25 677
Typ B	8	60	0	13 099
Typ C	3	0	2	848

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	99,9903 % (> 99,9754 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	99,9612 % (> 99,9324 %)	100,0000 % (> 90,0000 %)
Typ C	99,7209 % (> 99,1349 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Yin Chen Hao* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Du Zhong	7,65	—
Jing Jie	10,95	—
Bu Gu Zhi	11,22	—
Nü Zhen Zi	11,53	—
Dan Zhu Ye	12,88	—
Xu Duan	13,53	—
Ma Bian Cao	13,84	—
Sang Bai Pi	15,45	—
Qiang Huo	17,89	—
Gou Teng	19,58	—
Dan Shen	20,01	—
Yin Yang Huo	21,23	—
Sha Ren	21,78	—
Sang Ji Sheng	22,30	—
Pu Gong Ying	23,03	—
Hou Po	23,32	—
Wu Zhu Yu	25,17	—
Hong Jing Tian	25,61	—
He Shou Wu	25,70	—
Yi Mu Cao	26,46	—
Xian He Cao	27,60	—
Wu Jia Pi	28,44	—
(Sheng) Di Huang	28,64	—
Gui Zhi	28,82	—
Huang Bo	29,12	—
Huang Lian	29,97	—
Gu Sui Bu	29,99	—
He Huan Pi	30,79	—
Wei Ling Xian	32,14	—
Yu Jin	32,47	—
Jin Qian Cao	32,53	—
Chen Pi	33,22	—
Fang Feng	33,94	—
Fu Zi	34,17	—
Xuan Shen	35,47	—
Zhi Shi	37,11	—
Wu Yao	40,11	—
Qing Hao	40,21	—
Yu Xing Cao	41,45	—
Ku Shen	41,66	—
Ge Gen	42,68	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Xin Yi	42,80	—
Xia Ku Cao	44,34	—
Jiang Huang	44,84	—
Ze Xie	45,07	—
Ju Hua	45,15	—
Hu Zhang	45,47	—
Bai Hua She She Cao	46,58	—
Han Lian Cao	47,14	—
Mang Xiao	47,25	—
Hua Shi	48,99	—
Xiang Fu	49,51	—
Cang Er Zi	49,70	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Yin Chen Hao* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62397	62397	0,00	11,53
61832	61832	0,00	7,65
62398	62398	0,00	12,03

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Yin Yang Huo
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60228-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Yin Yang Huo	2	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Yin Yang Huo* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	G098H1114821	62327	40	beim Lieferant
PhytoComm	Yin Yang Huo	G098H1114821	62328	40	beim Lieferant
PhytoComm	Yin Yang Huo	G098HS241SH1	62683	40	beim Lieferant
PhytoComm	Yin Yang Huo	G098HS241SH1	62684	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 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.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Yin Yang Huo	G098H1114821	62327 [†]	20
PhytoComm	Yin Yang Huo	G098H1114821	62328 [†]	20
PhytoComm	Yin Yang Huo	G098HS241SH1	62683 [†]	20
PhytoComm	Yin Yang Huo	G098HS241SH1	62684 [†]	20

- 13 087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Yin Yang Huo*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Yin Yang Huo	G098H1114422	2

- 851 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 515 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	25 641
Typ B	0	78	2	13 087
Typ C	0	0	2	851

Die Substanz/Substanzgruppe *Yin Yang Huo* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9422 %)	97,5000 % (> 93,7500 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8279 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Yin Yang Huo* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Xian Pi	4,27	—
Mao Dong Qing	5,24	—
Hou Po	6,79	—
Ling Zhi	7,04	—
Yu Jin	7,54	—
Dan Dou Chi	7,86	—
Qiang Huo	9,73	—
Che Qian Zi	10,34	—
Ye Jiao Teng	11,00	—
Yan Hu Suo	11,36	—
Ren Dong Teng	11,61	—
Bai Bian Dou	11,74	—
Yuan Zhi	12,21	—
Tu Fu Ling	12,40	—
Shen Qu	12,44	—
Yi Mu Cao	12,71	—
Du Zhong	14,01	—
Lian Zi	14,09	—
Shan Yao	14,80	—
Fang Ji	15,17	—
Chai Hu	15,92	—
Zi Hua Di Ding	16,12	—
Pi Pa Ye	16,44	—
Mu Dan Pi	17,02	—
Dan Shen	17,46	—
Chuan Xiong	17,57	—
Ji Xue Teng	17,89	—
Huang Bo	18,03	—
Ma Huang	18,27	—
Ma Huang Gen	18,43	—
Rou Gui	18,66	—
Bu Gu Zhi	18,66	—
Qing Pi	18,94	—
Ji Li	19,01	—
Gui Zhi	20,80	—
Jin Yin Hua	21,14	—
Jiao Gu Lan	21,19	—
He Huan Pi	21,41	—
Hong Jing Tian	21,44	—
Gou Teng	21,62	—
Lian Qiao	21,96	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dan Zhu Ye	22,23	—
Ban Xia (Jiang)	22,77	—
Huang Lian	22,80	—
Bai Shao Yao	22,95	—
Chen Pi	23,58	—
Sheng Jiang	24,23	—
Nü Zhen Zi	24,44	—
Fu Xiao Mai	24,80	—
Huo Ma Ren	25,05	—
Gua Lou	25,87	—
Yi Yi Ren	25,88	—
Fu Zi	26,34	—
Yin Chen Hao	26,76	—
Zhi Ke	26,88	—
Tian Hua Fen	28,29	—
Wu Wei Zi	28,31	—
Di Gu Pi	28,33	—
Ma Bian Cao	28,55	—
Cang Zhu	28,88	—
Huang Bai	28,95	—
Fu Ling	29,01	—
Hu Zhang	29,09	—
Xia Ku Cao	29,17	—
Tao Ren	29,47	—
Xu Duan	30,57	—
Jiang Huang	30,84	—
Han Lian Cao	31,20	—
Zhe Bei Mu	31,39	—
Pu Gong Ying	31,48	—
Gou Qi Zi	31,55	—
Da Zao	31,90	—
Wei Ling Xian	32,96	—
Sang Ji Sheng	32,97	—
Tai Zi Shen	33,71	—
Fu Shen	34,65	—
Sang Bai Pi	34,68	—
Mang Xiao	35,25	—
Ci Wu Jia	36,18	—
Ban Zhi Lian	36,61	—
Long Yan Rou	36,65	—
Bai Zi Ren	36,69	—
Sha Ren	36,80	—
Gu Sui Bu	37,54	—
Wu Zhu Yu	37,81	—
Xian He Cao	38,86	—
Zhu Ru	39,06	—
Sang Zhi	39,54	—
Fo Shou	39,56	—
Jing Jie	39,76	—
Bai Hua She She Cao	39,95	—
Xin Yi	40,03	—
Xi Xian Cao	40,53	—
He Shou Wu	40,60	—
Suan Zao Ren	40,74	—
Jie Geng	40,83	—
Chi Shao (Yao)	41,14	—
Wang Bu Liu Xing	41,23	—
San Qi	41,28	—
Zhi Shi	41,98	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Wu Yao	42,04	—
Tian Men Dong	42,36	—
Ze Xie	43,19	—
Yu Zhu	43,24	—
Huang Qin	43,30	—
Shan Yu Rou	43,98	—
Chuang Mu Xiang	44,46	—
Sang Ye	44,53	—
Bai He	45,12	—
Zhi Mu	45,58	—
Dang Gui Wei	45,72	—
Dang Gui	45,74	—
(Sheng) Di Huang	45,82	—
Cang Er Zi	46,25	—
Rou Cong Rong	46,32	—
E Zhu	48,19	—
Zi Su Zi	49,23	—
Dang Shen	49,59	—
Bai Zhu	49,99	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Yin Yang Huo* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	12,71
62683	62683	0,00	4,34
62328	62328	0,00	12,88
62684	62684	0,00	4,27

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Yu Jin
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60171-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Yu Jin; Curcumae 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 *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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Yu Jin	2	0	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Yu Jin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 39 821 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.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

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

- 13 087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Yu Jin*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 853 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 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 *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	25 641
Typ B	3	80	0	13 084
Typ C	0	0	0	853

Die Substanz/Substanzgruppe *Yu Jin* 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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	99,9830 % (> 99,9541 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8323 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

[†]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.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Yu Jin* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Mao Dong Qing	4,74	—
Ling Zhi	5,53	—
Hou Po	6,52	—
Du Zhong	7,09	—
Yin Yang Huo	7,13	—
Qiang Huo	7,33	—
Bai Xian Pi	8,78	—
Dan Dou Chi	10,60	—
Xian He Cao	10,61	—
Fang Ji	10,62	—
Wu Yao	10,86	—
Che Qian Zi	11,48	—
Yan Hu Suo	12,89	—
Ren Dong Teng	13,58	—
Shen Qu	14,00	—
Shan Yao	14,89	—
Zi Hua Di Ding	14,89	—
Bai Bian Dou	14,94	—
Chai Hu	14,99	—
Qing Pi	15,08	—
Gui Zhi	15,37	—
He Huan Pi	15,40	—
Sha Ren	15,41	—
Ye Jiao Teng	15,94	—
Ji Li	16,05	—
Fu Zi	16,28	—
Chen Pi	17,26	—
Dan Shen	17,27	—
Mu Dan Pi	17,37	—
Pi Pa Ye	17,50	—
Jiao Gu Lan	17,91	—
Yuan Zhi	19,16	—
Lian Zi	19,22	—
Jiang Huang	19,26	—
Chuan Xiong	19,50	—
Yi Mu Cao	19,78	—
Hong Jing Tian	19,94	—
Ji Xue Teng	19,99	—
He Shou Wu	21,04	—
Lian Qiao	21,24	—
Gu Sui Bu	21,55	—
Lu Gen	21,83	—
Ma Huang	21,99	—
Ma Bian Cao	22,58	—
Huang Lian	22,73	—
Fang Feng	23,25	—
Xu Duan	23,29	—
(Bai) Dou Kou	23,49	—
Tu Fu Ling	23,87	—
Jin Yin Hua	24,05	—
Ban Xia (Jiang)	24,38	—
Sang Ji Sheng	24,54	—
Ma Huang Gen	25,02	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Huang Bai	25,29	—
Gou Teng	25,42	—
Mang Xiao	25,99	—
Sang Bai Pi	26,02	—
Sang Zhi	26,21	—
Wu Wei Zi	26,46	—
Bai Shao Yao	27,17	—
Gan Jiang	27,34	—
Zhi Ke	27,41	—
Sheng Jiang	28,09	—
Rou Gui	28,20	—
Gua Lou	28,21	—
Bu Gu Zhi	28,29	—
Yin Chen Hao	28,73	—
Pu Gong Ying	29,06	—
Xi Xian Cao	29,66	—
Di Gu Pi	30,27	—
Fu Xiao Mai	30,33	—
Huo Ma Ren	30,47	—
Huang Jing	30,68	—
Wu Zhu Yu	31,10	—
Cang Zhu	32,10	—
Yi Yi Ren	32,56	—
Zi Su Zi	32,66	—
Tian Hua Fen	32,75	—
Tao Ren	33,22	—
Nü Zhen Zi	33,54	—
Gou Qi Zi	33,94	—
Xiang Fu	33,98	—
Huang Bo	34,01	—
Dan Zhu Ye	34,98	—
Fu Ling	35,74	—
Wang Bu Liu Xing	35,87	—
Tai Zi Shen	35,88	—
(Shi) Chang Pu	35,96	—
Zi Wan	36,92	—
Ba Ji Tian	36,98	—
E Zhu	37,01	—
Sang Ye	37,36	—
Zhe Bei Mu	37,45	—
She Gan	37,53	—
Ge Gen	37,90	—
Suan Zao Ren	39,69	—
Da Zao	39,72	—
Hu Zhang	39,74	—
Xia Ku Cao	39,96	—
Du Huo	40,18	—
Bai Zi Ren	40,61	—
Dang Gui Wei	40,73	—
Ban Zhi Lian	40,74	—
Cang Er Zi	41,27	—
Shan Yu Rou	41,62	—
Ci Wu Jia	41,64	—
Fu Shen	41,94	—
Xie Bai	41,98	—
Dang Gui	42,09	—
San Qi	42,40	—
Ze Xie	42,76	—
Chuan Lian Zi	43,18	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Mao Gen	44,11	—
San Leng	44,30	—
Ju Hua	44,49	—
Wu Mei	44,79	—
Zhu Ru	44,95	—
Long Dan (Cao)	45,33	—
Chi Shao (Yao)	45,97	—
Xin Yi	46,38	—
Jie Geng	46,44	—
Ku Shen	46,45	—
Huang Qin	46,76	—
Huang Qi	47,64	—
Yu Zhu	47,81	—
Chuang Mu Xiang	48,94	—
(Huai) Niu Xi	49,15	—
Zhi Shi	49,21	—
Niu Bang Zi	49,88	—
Hong Hua	50,26	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Yu Jin* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62518	62518	0,00	10,86
62517	62517	0,00	10,61
62277	62277	0,00	4,74
62278	62278	0,00	5,68

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Yu Xing Cao
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60606-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Yu Xing Cao; Houltuyniae herba

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Yu Xing 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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Yu Xing Cao	1	0	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Yu Xing Cao* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 Xing Cao* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Yu Xing Cao	G124H1149823	62583	40	beim Lieferant
PhytoComm	Yu Xing Cao	G124H1149823	62584	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Yu Xing Cao*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Yu Xing Cao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Yu Xing Cao	G124H1149823	62583 [†]	20
PhytoComm	Yu Xing Cao	G124H1149823	62584 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Yu Xing Cao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Yu Xing Cao	g124h1149122	1
Phytocomm	Yu Xing Cao	G124H1149222	1
Phytocomm	Yu Xing Cao	g124h1149222	1
Phytocomm	Yu Xing Cao	G124H1149423	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 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 *Yu Xing Cao* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Yu Xing 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	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	0	0	5	848

Die Substanz/Substanzgruppe *Yu Xing 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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8240 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Yu Xing Cao* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
(Sheng) Di Huang	12,46	—
Wu Jia Pi	13,05	—
Sha Ren	28,26	—
Shu Di (Huang)	28,92	—
Pu Gong Ying	30,89	—
Ai Ye	31,39	—
Jing Jie	33,58	—
Yin Chen Hao	36,01	—
Sang Bai Pi	36,61	—
Dan Zhu Ye	38,05	—
Xuan Shen	39,22	—
Bu Gu Zhi	39,43	—
Guang Huo Xiang	43,01	—
Hua Shi	44,95	—
Du Zhong	47,58	—
Jue Ming Zi	47,70	—
Ge Gen	48,14	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Yu Xing Cao* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62583	62583	0,00	12,75
62584	62584	0,00	12,46

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Yu Zhu
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60056-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Yu Zhu; Polygonati odorati rhizoma

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Yu 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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Yu Zhu	1	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Yu Zhu* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 Zhu* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Yu Zhu	G195HS087SK1	62605	40	beim Lieferant
PhytoComm	Yu Zhu	G195HS087SK1	62606	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Yu Zhu*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Yu Zhu*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Yu Zhu	G195HS087SK1	62605†	20
PhytoComm	Yu Zhu	G195HS087SK1	62606†	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Charge-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Yu Zhu*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Yu Zhu	G195H0517421	2
PhytoComm	Yu Zhu	G195H0517121	1

- 850 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 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 *Yu Zhu* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Yu 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	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	0	0	3	850

Die Substanz/Substanzgruppe *Yu 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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8257 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

[†]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.

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Yu Zhu* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chen Pi	8,18	—
Gua Lou	8,42	—
Dang Gui Wei	8,70	—
Gou Qi Zi	11,91	—
Chuan Xiong	12,09	—
Dang Shen	12,53	—
Zhe Bei Mu	13,95	—
Tai Zi Shen	14,14	—
Zhi Mu	14,18	—
Cang Zhu	14,40	—
Yuan Zhi	14,60	—
Pi Pa Ye	14,78	—
Dang Gui	14,80	—
Long Yan Rou	15,71	—
San Qi	15,86	—
Bai Shao Yao	15,92	—
Ye Jiao Teng	16,34	—
Da Zao	17,54	—
Di Gu Pi	18,01	—
Tao Ren	18,72	—
He Huan Pi	18,98	—
Fo Shou	19,13	—
Ma Huang	19,37	—
Lian Qiao	19,51	—
Zhi Ke	19,79	—
Shen Qu	19,89	—
Lian Zi	20,09	—
Ren Dong Teng	20,13	—
Tian Men Dong	21,20	—
Hong Jing Tian	21,48	—
Ci Wu Jia	21,95	—
Chuang Mu Xiang	22,31	—
Rou Gui	22,61	—
Bai Bian Dou	22,69	—
Dan Shen	22,79	—
Bai Zi Ren	22,99	—
Ji Xue Teng	23,11	—
Gui Zhi	23,15	—
Ji Li	23,44	—
Shan Yao	23,76	—
Tu Fu Ling	23,91	—
Shan Yu Rou	23,95	—
Gou Teng	24,02	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Xian Pi	24,40	—
Sheng Jiang	24,49	—
Jiao Gu Lan	24,65	—
Jin Yin Hua	25,21	—
Hou Po	26,78	—
Jie Geng	26,86	—
Tian Hua Fen	26,87	—
Bai Zhu	27,11	—
Fu Zi	27,64	—
Huo Ma Ren	27,80	—
Yin Yang Huo	28,28	—
Huang Qin	28,39	—
Gan Cao	28,95	—
Ling Zhi	29,70	—
Ban Xia (Jiang)	29,97	—
Wu Wei Zi	30,11	—
Mu Dan Pi	30,28	—
Fu Ling	30,59	—
Suan Zao Ren	30,79	—
Mao Dong Qing	31,38	—
Fu Xiao Mai	31,87	—
Ze Xie	32,23	—
Dan Dou Chi	33,58	—
Chai Hu	34,08	—
Sang Zhi	34,22	—
Mai Men Dong	34,90	—
Yan Hu Suo	35,03	—
Fang Ji	35,62	—
Yi Yi Ren	35,79	—
Zhu Ru	36,46	—
Fu Shen	36,90	—
Che Qian Zi	37,13	—
Ma Huang Gen	38,51	—
Zi Hua Di Ding	38,61	—
Chi Shao (Yao)	39,03	—
Mang Xiao	39,62	—
San Leng	39,70	—
Yu Jin	40,97	—
Qing Pi	42,72	—
Huang Qi	43,16	—
Chuan Lian Zi	43,19	—
Qiang Huo	44,17	—
Huang Lian	46,37	—
Cang Er Zi	46,55	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Yu Zhu* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62606	62606	0,00	8,18
62605	62605	0,00	8,42

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Yuan Zhi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60100-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Yuan Zhi	3	0	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Yuan Zhi* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Yuan Zhi	G194HS306SH1	62557	40	beim Lieferant
PhytoComm	Yuan Zhi	G194HS306SH1	62558	40	beim Lieferant
PhytoComm	Yuan Zhi	G194H1406921	62743	40	beim Lieferant
PhytoComm	Yuan Zhi	G194H1406921	62744	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Yuan Zhi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 561 Spektren aus insgesamt 316 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Yuan Zhi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Yuan Zhi	G194HS306RP1	62431 [†]	20
PhytoComm	Yuan Zhi	G194HS306RP1	62432 [†]	20
PhytoComm	Yuan Zhi	G194HS306SH1	62557 [†]	20
PhytoComm	Yuan Zhi	G194HS306SH1	62558 [†]	20
PhytoComm	Yuan Zhi	G194H1406921	62743 [†]	20
PhytoComm	Yuan Zhi	G194H1406921	62744 [†]	20

- 13047 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Yuan Zhi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Yuan Zhi	g194h140622	1
Phytocomm	Yuan Zhi	G194H1406222	1
Phytocomm	Yuan Zhi	G194H1406522	2
PhytoComm	Yuan Zhi	G194H1406222	1
PhytoComm	Yuan Zhi	G194H1406522	1

- 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 *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.

[†]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	240	0	25 561
Typ B	3	117	3	13 044
Typ C	1	2	4	846

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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	99,9855 % (> 99,9565 %)	97,5000 % (> 95,0000 %)
Typ C	99,9225 % (> 99,3342 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Yuan Zhi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Cang Zhu	4,44	—
Bai Shao Yao	5,16	—
Dang Shen	6,90	—
Lian Qiao	7,59	—
Suan Zao Ren	8,16	—
(Huai) Niu Xi	8,38	—
Chuan Xiong	8,79	—
Shan Yao	11,00	—
Jiao Gu Lan	11,09	—
Ji Li	11,46	—
Bai Bian Dou	12,04	—
Mao Dong Qing	12,11	—
Ye Jiao Teng	12,20	—
Pi Pa Ye	12,33	—
Chen Pi	12,44	—
Gua Lou	12,85	—
Gou Qi Zi	12,96	—
Zhi Mu	13,12	—
San Qi	13,17	—
Bai Zi Ren	13,24	—
Huang Qi	13,46	—
Di Gu Pi	13,49	—
Jin Yin Hua	13,55	—
Jie Geng	13,77	—
Fo Shou	13,94	—
Tian Men Dong	14,58	—
(Shi) Chang Pu	15,40	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Shen Qu	15,58	—
Dan Shen	16,03	—
Mu Gua	16,11	—
Shan Yu Rou	16,28	—
He Huan Pi	16,31	—
Chuang Mu Xiang	16,37	—
Dang Gui Wei	16,55	—
Lian Zi	16,70	—
Ban Xia (Jiang)	16,76	—
Mu Dan Pi	17,81	—
Ling Zhi	18,05	—
Rou Gui	18,27	—
Ze Xie	18,52	—
Huo Ma Ren	18,61	—
Fu Zi	18,87	—
Bai Mao Gen	19,15	—
Zi Wan	19,41	—
Wu Wei Zi	19,43	—
Chi Shao (Yao)	19,96	—
Sang Zhi	20,10	—
Hou Po	20,12	—
Gui Zhi	20,16	—
Dang Gui	20,24	—
Ci Wu Jia	20,36	—
Zhe Bei Mu	20,47	—
Tu Fu Ling	20,49	—
Yu Zhu	20,62	—
Fu Xiao Mai	20,64	—
She Gan	20,66	—
Ren Dong Teng	20,85	—
Zhu Ru	21,54	—
Qing Pi	21,77	—
Tai Zi Shen	22,22	—
Chai Hu	22,24	—
Fu Ling	22,31	—
Da Zao	22,56	—
San Leng	23,05	—
Tian Hua Fen	23,24	—
Hong Jing Tian	23,58	—
Sheng Jiang	23,60	—
Niu Bang Zi	23,76	—
Mai Men Dong	24,33	—
Tao Ren	25,12	—
Bai Xian Pi	25,94	—
Xiang Fu	26,18	—
Fang Ji	26,22	—
Ku Shen	26,42	—
Bai Zhu	26,66	—
Yan Hu Suo	27,46	—
Ji Xue Teng	27,69	—
Cang Er Zi	27,98	—
Dan Dou Chi	28,15	—
Gou Teng	28,21	—
Yin Yang Huo	28,55	—
Gan Cao	28,83	—
Zhi Ke	29,32	—
Yi Yi Ren	30,18	—
Huang Qin	31,35	—
Wei Ling Xian	31,49	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Wang Bu Liu Xing	31,57	—
Qiang Huo	31,94	—
Yu Jin	32,35	—
Long Yan Rou	32,77	—
Zi Hua Di Ding	33,22	—
Du Zhong	33,35	—
Gan Jiang	33,35	—
Che Qian Zi	33,83	—
Mang Xiao	34,26	—
Yi Mu Cao	34,50	—
Du Huo	35,16	—
Ma Huang	35,20	—
Lai Fu Zi	35,22	—
Qin Jiao	36,46	—
Ma Huang Gen	39,56	—
Huang Lian	39,65	—
Chuan Lian Zi	40,47	—
Zhi Zi	40,87	—
Lu Gen	41,17	—
Fu Shen	41,96	—
Dong Gua Zi	42,18	—
Fang Feng	42,23	—
Ju Hua	42,50	—
Hong Hua	42,73	—
Sang Ye	43,59	—
Zi Su Zi	44,03	—
Wu Yao	45,04	—
Bai He	45,09	—
Sha Shen (Bei)	45,29	—
E Zhu	45,94	—
Jiang Huang	46,38	—
Huang Bai	47,30	—
Xie Bai	47,58	—
Long Dan (Cao)	48,73	—
Pu Gong Ying	48,87	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Yuan Zhi* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62558	62558	0,00	5,56
62744	62744	0,00	8,58
62557	62557	0,00	5,16
62431	62431	0,00	4,44
62743	62743	0,00	8,38
62432	62432	0,00	5,08

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ze Xie
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60165-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Ze Xie	2	0	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ze Xie* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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	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 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ze Xie*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Ze Xie*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Ze Xie	G011H1605821	62295 [†]	20
PhytoComm	Ze Xie	G011H1605821	62296 [†]	20
PhytoComm	Ze Xie	G011H1605822	62507 [†]	20
PhytoComm	Ze Xie	G011H1605822	62508 [†]	20

- 13 087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Ze Xie	g011h1605122	1
Phytocomm	Ze Xie	G011H1605521	5
Phytocomm	Ze Xie	G011H1605422	1
PhytoComm	Ze Xie	G011H1605122	1
PhytoComm	Ze Xie	G011H1605521	1

- 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 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 *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	160	0	25 641
Typ B	0	80	0	13 087
Typ C	3	3	6	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:

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9422 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,3023 % (> 98,7137 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ze Xie* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
(Shi) Chang Pu	12,69	—
Xiang Fu	14,54	—
Qing Pi	14,83	—
Zi Wan	15,82	—
Dang Gui Wei	16,47	—
Sang Zhi	16,76	—
Bai Mao Gen	17,35	—
Gua Lou	17,58	—
Gan Cao	17,67	—
Lian Qiao	17,74	—
Chi Shao (Yao)	17,85	—
Yuan Zhi	18,00	—
Mu Dan Pi	19,05	—
Di Gu Pi	19,78	—
Yi Mu Cao	21,30	—
She Gan	21,33	—
Zhi Ke	22,57	—
San Leng	22,84	—
Gui Zhi	23,41	—
Niu Bang Zi	24,68	—
Shan Yao	25,32	—
Wu Wei Zi	25,88	—
Cang Er Zi	26,00	—
Wu Yao	27,54	—
Jie Geng	28,90	—
Huang Qi	28,95	—
(Huai) Niu Xi	29,27	—
Bai Shao Yao	29,38	—
Du Huo	29,48	—
Jin Yin Hua	29,58	—
Chuan Xiong	29,79	—
Gan Jiang	29,96	—
Zi Hua Di Ding	30,32	—
Ku Shen	30,64	—
Wei Ling Xian	30,66	—
Cang Zhu	30,98	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gou Qi Zi	31,41	—
Shan Yu Rou	31,73	—
Huang Lian	32,85	—
Pu Gong Ying	33,01	—
Huo Ma Ren	33,71	—
Qiang Huo	34,07	—
Hong Jing Tian	34,37	—
Tian Hua Fen	34,70	—
Ma Huang	34,75	—
Sha Shen (Bei)	34,92	—
Chai Hu	35,00	—
Mang Xiao	35,07	—
Fu Zi	35,08	—
Chen Pi	35,26	—
Jiang Huang	35,64	—
Lu Gen	35,83	—
Bai Zhu	37,23	—
Huang Bai	37,53	—
Hou Po	38,03	—
Dan Shen	38,22	—
He Huan Pi	38,76	—
Jiao Gu Lan	38,84	—
Dang Gui	38,93	—
Zhi Zi	39,17	—
Ye Jiao Teng	39,19	—
Mao Dong Qing	39,27	—
Huang Qin	39,39	—
Yin Yang Huo	39,51	—
Dang Shen	39,77	—
Ban Zhi Lian	39,80	—
E Zhu	40,16	—
Ren Dong Teng	40,17	—
Mu Gua	40,54	—
Gou Teng	40,83	—
Dan Dou Chi	40,92	—
Lian Zi	41,36	—
Fang Ji	41,62	—
(Bai) Dou Kou	41,64	—
Sang Ye	42,02	—
Zhe Bei Mu	42,05	—
Tu Fu Ling	42,52	—
Qin Jiao	42,64	—
Xu Duan	43,44	—
Fang Feng	43,56	—
Chuan Lian Zi	43,58	—
Xin Yi	43,58	—
Lai Fu Zi	44,57	—
Huang Bo	44,63	—
Long Dan (Cao)	45,06	—
Bai Xian Pi	45,24	—
Che Qian Zi	45,52	—
Hong Hua	45,57	—
Dong Gua Zi	45,59	—
Du Zhong	45,70	—
Ji Li	45,74	—
Sha Ren	45,91	—
Sheng Jiang	45,94	—
Zhi Mu	46,66	—
Yan Hu Suo	46,70	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ji Xue Teng	46,90	—
Zi Su Zi	47,82	—
Ju Hua	48,13	—
Xi Xian Cao	48,49	—
Pi Pa Ye	49,10	—
San Qi	49,23	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ze Xie* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62507	62507	0,00	14,12
62295	62295	0,00	12,69
62508	62508	0,00	14,54
62296	62296	0,00	12,85

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Zhe Bei Mu**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 50388-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Zhe Bei Mu	2	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Zhe Bei Mu* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Zhe Bei Mu	G108HS138SG1	62687	40	beim Lieferant
PhytoComm	Zhe Bei Mu	G108HS138SG1	62688	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zhe Bei Mu*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Zhe Bei Mu*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Zhe Bei Mu	G108H0712821	62339 [†]	20
PhytoComm	Zhe Bei Mu	G108H0712821	62340 [†]	20
PhytoComm	Zhe Bei Mu	G108HS138SG1	62687 [†]	20
PhytoComm	Zhe Bei Mu	G108HS138SG1	62688 [†]	20

- 13 087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Zhe Bei Mu*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Zhe Bei Mu	G108H0712422	1
PhytoComm	Zhe Bei Mu	G108H0712321	1

- 851 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 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	160	0	25 641
Typ B	0	80	0	13 087
Typ C	0	0	2	851

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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9422 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8279 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Zhe Bei Mu* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tian Hua Fen	8,81	—
Pi Pa Ye	8,98	—
Tai Zi Shen	9,27	—
Bai Shao Yao	9,27	—
Lian Zi	9,64	—
Bai Bian Dou	10,28	—
He Huan Pi	10,40	—
Di Gu Pi	11,00	—
Bai Zi Ren	11,79	—
Shan Yao	11,82	—
Ban Xia (Jiang)	11,86	—
Lian Qiao	12,16	—
Shen Qu	13,05	—
Ye Jiao Teng	13,47	—
Gua Lou	13,50	—
Rou Gui	13,93	—
Tao Ren	14,21	—
Ji Li	14,53	—
Sheng Jiang	15,24	—
Ji Xue Teng	15,55	—
Chuan Xiong	15,78	—
Huo Ma Ren	17,00	—
Yi Yi Ren	17,10	—
Ci Wu Jia	17,12	—
Gui Zhi	17,33	—
Fu Zi	17,35	—
Zhu Ru	17,98	—
Jin Yin Hua	18,03	—
Yan Hu Suo	18,04	—
Yuan Zhi	18,18	—
Fu Xiao Mai	19,58	—
Gou Teng	21,19	—
Fu Ling	21,20	—
Dang Shen	21,65	—
Chen Pi	21,93	—
Ren Dong Teng	22,12	—
Ling Zhi	22,29	—
Shan Yu Rou	22,36	—
Fo Shou	22,75	—
Bai Xian Pi	22,99	—
Zhi Ke	23,26	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Wu Wei Zi	23,69	—
Fang Ji	24,06	—
Jiao Gu Lan	24,11	—
Hou Po	24,17	—
Da Zao	24,30	—
Dang Gui Wei	24,42	—
Dang Gui	24,94	—
Huang Qin	25,08	—
Cang Zhu	25,46	—
Yu Zhu	26,36	—
San Qi	26,52	—
Ma Huang	27,35	—
Yu Jin	28,58	—
Zhi Mu	28,98	—
Long Yan Rou	29,60	—
Che Qian Zi	29,61	—
Yin Yang Huo	29,97	—
Tian Men Dong	31,45	—
Fu Shen	31,60	—
Ma Huang Gen	31,75	—
Dan Shen	32,09	—
Tu Fu Ling	32,95	—
Dan Dou Chi	33,94	—
Mao Dong Qing	35,15	—
Gou Qi Zi	36,02	—
Mu Dan Pi	36,04	—
Wang Bu Liu Xing	36,42	—
Wu Mei	36,94	—
Chai Hu	37,67	—
Gan Cao	38,02	—
Cang Er Zi	38,40	—
Huang Lian	40,40	—
Mang Xiao	40,89	—
Qing Pi	40,91	—
Bai Zhu	41,16	—
Hong Jing Tian	41,69	—
Sang Zhi	41,84	—
Zhi Zi	42,15	—
Suan Zao Ren	42,16	—
Qiang Huo	42,18	—
Yi Mu Cao	42,81	—
Ze Xie	44,49	—
Chi Shao (Yao)	44,71	—
Nü Zhen Zi	44,77	—
Chuang Mu Xiang	45,98	—
Jie Geng	46,88	—
Du Zhong	47,27	—
Dan Zhu Ye	50,58	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Zhe Bei Mu* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62688	62688	0,00	9,27
62687	62687	0,00	8,81
62339	62339	0,00	36,94
62340	62340	0,00	37,09

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Zhi Ke
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60158-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Zhi Ke	2	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Zhi Ke* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Zhi Ke	G043HS169SL1	62703	40	beim Lieferant
PhytoComm	Zhi Ke	G043HS169SL1	62704	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zhi Ke*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 Ke*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Zhi Ke	G043HS169RR1	62439 [†]	20
PhytoComm	Zhi Ke	G043HS169RR1	62440 [†]	20
PhytoComm	Zhi Ke	G043HS169SL1	62703 [†]	20
PhytoComm	Zhi Ke	G043HS169SL1	62704 [†]	20

- 13 087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Charge-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Zhi Ke	G043H0921221	1
Phytocomm	Zhi Ke	G043H0921422	2

- 850 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 514 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	160	0	25 641
Typ B	0	80	0	13 087
Typ C	1	0	3	849

Die Substanz/Substanzgruppe *Zhi Ke* 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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9422 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,7674 % (> 99,1803 %)	k.A. (k.A.)

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Zhi Ke* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Jin Yin Hua	9,75	—
Ma Huang	12,19	—
Hou Po	13,39	—
Lian Qiao	13,58	—
Jiao Gu Lan	14,16	—
Wu Wei Zi	16,21	—
Zi Hua Di Ding	16,69	—
Shan Yu Rou	17,71	—
Bai Zhu	18,24	—
Hong Jing Tian	18,48	—
Pi Pa Ye	18,50	—
Gou Qi Zi	18,99	—
Fu Zi	19,00	—
Yan Hu Suo	19,14	—
San Qi	19,16	—
Fang Ji	19,29	—
Ye Jiao Teng	19,43	—
Yin Yang Huo	19,69	—
Dan Shen	19,98	—
Cang Zhu	20,29	—
Yu Zhu	20,41	—
Zhe Bei Mu	20,61	—
Gua Lou	21,03	—
Chuang Mu Xiang	21,15	—
Shan Yao	21,31	—
Bai Shao Yao	21,92	—
Qing Pi	22,10	—
Tai Zi Shen	22,68	—
Huang Qin	22,88	—
Dang Gui	23,28	—
Chai Hu	23,99	—
Gui Zhi	24,08	—
Mu Dan Pi	24,25	—
He Huan Pi	24,43	—
Dang Shen	24,48	—
Chuan Xiong	24,53	—
Gan Cao	25,57	—
Huang Bai	25,69	—
Qiang Huo	25,98	—
Zhi Mu	26,53	—
Ren Dong Teng	26,62	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Huang Lian	26,74	—
Bai Bian Dou	27,26	—
Bai Xian Pi	28,44	—
Bai Zi Ren	28,58	—
Yuan Zhi	28,71	—
Suan Zao Ren	28,85	—
Chen Pi	29,13	—
Di Gu Pi	29,40	—
Ji Li	29,94	—
Tao Ren	30,04	—
Sang Ye	30,36	—
Tian Hua Fen	30,65	—
Ji Xue Teng	30,91	—
Dang Gui Wei	31,80	—
Lian Zi	33,63	—
Du Zhong	34,12	—
Chi Shao (Yao)	34,94	—
Hong Hua	35,16	—
Cang Er Zi	35,61	—
Mao Dong Qing	35,72	—
Dan Dou Chi	36,16	—
Che Qian Zi	36,39	—
Sheng Jiang	37,45	—
Huo Ma Ren	37,96	—
Ci Wu Jia	39,64	—
Yu Jin	39,98	—
Tu Fu Ling	41,78	—
Ling Zhi	41,80	—
Yi Mu Cao	42,18	—
Bai Mao Gen	42,34	—
Rou Gui	42,48	—
Mang Xiao	42,66	—
Gou Teng	43,08	—
Ze Xie	43,33	—
Shen Qu	43,36	—
Fu Xiao Mai	43,89	—
Ban Xia (Jiang)	44,12	—
Yi Yi Ren	45,30	—
Pu Gong Ying	45,87	—
San Leng	46,78	—
Fu Ling	46,86	—
Wu Yao	46,89	—
Xia Ku Cao	47,08	—
Da Zao	47,38	—
Long Yan Rou	48,43	—
Ban Zhi Lian	48,76	—
Sang Zhi	49,20	—
Zi Wan	49,88	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Zhi Ke* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig

geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	10,82
62440	62440	0,00	9,75
62703	62703	0,00	13,58
62704	62704	0,00	13,68

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Zhi Mu
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60196-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Zhi Mu	3	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Zhi Mu* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Zhi Mu	G019HS153SG1	62647	40	beim Lieferant
PhytoComm	Zhi Mu	G019HS153SG1	62648	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zhi Mu*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 25 561 Spektren aus insgesamt 316 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Zhi Mu*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Zhi Mu	G019HS153QL1	62193 [†]	20
PhytoComm	Zhi Mu	G019HS153QL1	62194 [†]	20
PhytoComm	Zhi Mu	G019H0824821	62405 [†]	20
PhytoComm	Zhi Mu	G019H0824821	62406 [†]	20
PhytoComm	Zhi Mu	G019HS153SG1	62647 [†]	20
PhytoComm	Zhi Mu	G019HS153SG1	62648 [†]	20

- 13047 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zhi Mu*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Zhi Mu	G019H0824321	1

- 852 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 515 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	240	0	25 561
Typ B	0	120	0	13 047
Typ C	0	0	1	852

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:

[†]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.

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9421 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8343 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Zhi Mu* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yuan Zhi	9,31	—
Dang Shen	9,47	—
Gua Lou	10,44	—
Chuan Xiong	10,56	—
Bai Shao Yao	10,70	—
(Huai) Niu Xi	10,98	—
Gou Qi Zi	12,45	—
Chai Hu	12,47	—
Shan Yu Rou	12,48	—
Cang Zhu	13,92	—
She Gan	14,41	—
Shan Yao	14,45	—
Sang Zhi	14,55	—
Gan Jiang	15,25	—
Pi Pa Ye	15,71	—
Dang Gui Wei	15,82	—
San Qi	15,84	—
Mai Men Dong	16,96	—
Jie Geng	16,97	—
Chen Pi	17,02	—
Ye Jiao Teng	17,12	—
Sheng Jiang	17,90	—
Di Gu Pi	18,37	—
Bai Bian Dou	18,42	—
Ba Ji Tian	19,08	—
Tian Men Dong	19,63	—
Xie Bai	19,78	—
Mu Gua	19,85	—
(Shi) Chang Pu	20,42	—
Huang Qi	21,10	—
Bai Mao Gen	21,22	—
Lai Fu Zi	21,26	—
Long Dan (Cao)	21,36	—
Ji Li	21,42	—
Dang Gui	22,01	—
Lian Qiao	22,04	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Qing Pi	22,23	—
Shen Qu	22,28	—
Zi Wan	22,76	—
Fo Shou	23,04	—
Bai Zhu	23,16	—
Lian Zi	23,17	—
He Huan Pi	23,52	—
Fang Feng	23,78	—
Ban Xia (Jiang)	24,09	—
Zhi Ke	24,38	—
Bai Zi Ren	24,81	—
Du Huo	25,22	—
Tian Hua Fen	25,31	—
San Leng	25,74	—
Zi Su Zi	25,79	—
Gui Zhi	25,86	—
Rou Gui	26,01	—
Jiao Gu Lan	26,12	—
Suan Zao Ren	26,27	—
Mang Xiao	26,28	—
Bai He	26,29	—
Fu Xiao Mai	26,71	—
Niu Bang Zi	26,77	—
Zhe Bei Mu	26,82	—
Huo Ma Ren	27,22	—
Yu Zhu	27,22	—
Fu Ling	27,29	—
Tu Fu Ling	27,35	—
Tai Zi Shen	27,39	—
Ren Dong Teng	27,41	—
Zhu Ru	27,48	—
E Zhu	27,68	—
Mao Dong Qing	28,18	—
Da Zao	28,64	—
Mu Dan Pi	28,71	—
Gan Cao	29,26	—
Lu Gen	29,32	—
Jin Yin Hua	29,80	—
Ci Wu Jia	29,86	—
Chuang Mu Xiang	30,25	—
Yan Hu Suo	30,40	—
Hou Po	30,42	—
Wu Wei Zi	30,58	—
Chuan Lian Zi	30,90	—
Jiang Huang	31,11	—
Xiang Fu	31,11	—
Ling Zhi	31,22	—
Qin Jiao	31,27	—
Sha Shen (Bei)	32,02	—
Huang Qin	32,98	—
Ku Shen	33,01	—
Yi Mu Cao	33,57	—
Wang Bu Liu Xing	33,66	—
Cang Er Zi	33,66	—
Ji Xue Teng	33,88	—
Gou Teng	34,35	—
Tao Ren	34,63	—
Hong Jing Tian	34,75	—
Long Yan Rou	35,34	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ju Hua	35,78	—
Yi Yi Ren	36,53	—
Dan Shen	36,76	—
Chi Shao (Yao)	37,01	—
Fang Ji	37,88	—
Dong Gua Zi	38,44	—
Xian He Cao	38,63	—
Bai Xian Pi	38,99	—
Ma Huang	38,99	—
Ze Xie	39,69	—
Fu Zi	39,77	—
Wu Yao	40,41	—
Sha Ren	40,81	—
Mai Ya	42,01	—
(Bai) Dou Kou	42,81	—
Yin Yang Huo	42,84	—
Che Qian Zi	44,21	—
Wei Ling Xian	44,54	—
Mo Yao	47,23	—
Zhi Zi	48,05	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Zhi Mu* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62193	62193	0,00	14,62
62194	62194	0,00	13,74
62405	62405	0,00	10,44
62406	62406	0,00	10,97
62647	62647	0,00	9,31
62648	62648	0,00	9,60

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Zhi Shi**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 60145-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Zhi Shi	2	0	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Zhi Shi* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Zhi Shi	G044HS168SK1	62655	40	beim Lieferant
PhytoComm	Zhi Shi	G044HS168SK1	62656	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zhi Shi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 Shi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Zhi Shi	G044H0922821	62389 [†]	20
PhytoComm	Zhi Shi	G044H0922821	62390 [†]	20
PhytoComm	Zhi Shi	G044HS168SK1	62655 [†]	20
PhytoComm	Zhi Shi	G044HS168SK1	62656 [†]	20

- 13 087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 14 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zhi Shi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
phytocomm	Zhi Shi	g044h0922321	1
Phytocomm	Zhi Shi	G044H0922221	2
Phytocomm	Zhi Shi	g044h0922221	1
Phytocomm	Zhi Shi	G044H0922321	2
Phytocomm	Zhi Shi	G044H0922521	3
PhytoComm	Zhi Shi	G044H0922321	2
PhytoComm	Zhi Shi	G044H0922221	3

- 839 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 *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	160	0	25 641
Typ B	0	80	0	13 087
Typ C	0	1	13	839

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:

[†]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.

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9422 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8223 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Zhi Shi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Xia Ku Cao	11,51	—
Hu Zhang	14,42	—
Bai Hua She She Cao	19,26	—
Ge Gen	20,32	—
Gui Zhi	25,54	—
Han Lian Cao	25,71	—
Xuan Shen	26,81	—
Sang Ye	27,03	—
Xin Yi	28,21	—
Yi Mu Cao	30,53	—
Huang Bo	30,66	—
Yin Yang Huo	30,94	—
Yin Chen Hao	31,08	—
Bu Gu Zhi	33,61	—
Qiang Huo	34,42	—
Sha Ren	36,46	—
Gu Sui Bu	36,77	—
Wu Zhu Yu	37,20	—
Huang Lian	37,24	—
Dan Zhu Ye	37,85	—
Dan Shen	38,27	—
Xi Xian Cao	38,38	—
Sang Ji Sheng	39,30	—
Rou Cong Rong	40,31	—
He Huan Pi	40,65	—
He Shou Wu	41,01	—
Gou Teng	41,08	—
Xian He Cao	41,28	—
Jing Jie	41,40	—
Jiang Huang	41,54	—
Ma Huang	41,59	—
Xu Duan	42,41	—
Sang Bai Pi	43,70	—
Fu Zi	44,11	—
Hong Jing Tian	44,62	—
Pu Gong Ying	44,90	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Wei Ling Xian	45,27	—
Shen Qu	47,02	—
Ma Bian Cao	47,59	—
Nü Zhen Zi	48,00	—
Hou Po	48,62	—
Shan Yao	48,73	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Zhi Shi* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62656	62656	0,00	11,51
62389	62389	0,00	20,32
62655	62655	0,00	12,33
62390	62390	0,00	20,54

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Zhi Zi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60367-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Zhi Zi	2	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Zhi Zi* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Zhi Zi	G110H1137922	62733	40	beim Lieferant
PhytoComm	Zhi Zi	G110H1137922	62734	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zhi Zi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Zhi Zi	G110H1137822	62529 [†]	20
PhytoComm	Zhi Zi	G110H1137822	62530 [†]	20
PhytoComm	Zhi Zi	G110H1137922	62733 [†]	20
PhytoComm	Zhi Zi	G110H1137922	62734 [†]	20

- 13 087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Zhi Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Zhi Zi	g110h1137121	1
Phytocomm	Zhi Zi	G110H1137521	3
PhytoComm	Zhi Zi	G110H1137121	1
PhytoComm	Zhi Zi	G110H1137521	1

- 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 *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	160	0	25 641
Typ B	0	80	0	13 087
Typ C	0	0	6	847

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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9422 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8235 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Zhi Zi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Cang Er Zi	16,57	—
Ku Shen	17,66	—
Wei Ling Xian	23,46	—
Dong Gua Zi	24,84	—
Gua Lou	25,08	—
Huo Ma Ren	25,71	—
Niu Bang Zi	26,34	—
Shen Qu	27,87	—
Gui Zhi	28,99	—
Shan Yao	30,72	—
Lian Qiao	31,72	—
Di Gu Pi	35,67	—
Huang Bo	37,28	—
Qing Pi	38,11	—
She Gan	38,15	—
Jiang Huang	38,53	—
Nü Zhen Zi	38,68	—
Wu Wei Zi	39,00	—
Yi Mu Cao	39,04	—
Ze Xie	39,07	—
Suan Zao Ren	39,87	—
Xiang Fu	40,34	—
Jin Yin Hua	40,34	—
Sang Zhi	40,95	—
Mang Xiao	41,20	—
Bai Bian Dou	41,81	—
Gan Cao	42,96	—
Zi Wan	43,30	—
(Shi) Chang Pu	43,44	—
Tian Hua Fen	43,87	—
Wu Mei	43,98	—
Xie Bai	44,33	—
Yuan Zhi	44,70	—
Gan Jiang	44,85	—
Chi Shao (Yao)	46,38	—
(Huai) Niu Xi	46,99	—
Qiang Huo	48,31	—
Du Huo	49,51	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die

Substanz/Substanzgruppe *Zhi Zi* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62734	62734	0,00	17,11
62529	62529	0,00	16,78
62733	62733	0,00	16,57
62530	62530	0,00	16,82

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Zhu Ling**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 10002254-2020-03-11
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Zhu Ling; Polypori umbellati sclerotium

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Zhu 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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Zhu Ling	1	0	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Zhu Ling* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 Ling* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Zhu Ling	G199H1509921	62747	40	beim Lieferant
PhytoComm	Zhu Ling	G199H1509921	62748	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zhu Ling*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 Ling*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Zhu Ling	G199H1509921	62747†	20
PhytoComm	Zhu Ling	G199H1509921	62748†	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Zhu Ling*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Zhu Ling	G199H1509421	2
PhytoComm	Zhu Ling	G199H1509022	1
PhytoComm	Zhu Ling	G199H1509521	1
Mediherb	Zhu Ling		1

- 848 Spektren von 11 *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 *Zhu Ling* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Zhu 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	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	0	0	5	848

Die Substanz/Substanzgruppe *Zhu 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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8240 %)	k.A. (k.A.)

[†]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.

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Zhu Ling* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Mang Xiao	17,06	—
Tu Fu Ling	24,73	—
Bai He	27,08	—
Mai Ya	29,02	—
E Zhu	31,76	—
San Qi	32,53	—
Ji Li	32,72	—
Sheng Jiang	33,49	—
(Bai) Dou Kou	34,78	—
Sha Shen (Bei)	35,56	—
Jiang Huang	35,72	—
Gui Zhi	35,88	—
Sha Ren	37,36	—
Chuan Xiong	37,96	—
Sang Zhi	39,77	—
Di Gu Pi	39,90	—
San Leng	40,64	—
Mo Yao	40,64	—
Xian He Cao	40,68	—
Jie Geng	41,75	—
Long Dan (Cao)	42,49	—
He Huan Pi	43,83	—
Fu Ling	44,54	—
Yu Jin	47,29	—
Cang Er Zi	48,50	—
Zhu Ru	49,42	—
Ban Xia (Jiang)	49,63	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Zhu Ling* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62747	62747	0,00	17,07
62748	62748	0,00	17,06

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Zhu Ru
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60241-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Zhu Ru	2	0	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Zhu Ru* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Zhu Ru	G047HS109SK1	62657	40	beim Lieferant
PhytoComm	Zhu Ru	G047HS109SK1	62658	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zhu Ru*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 25 641 Spektren aus insgesamt 317 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 *Zhu Ru*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Zhu Ru	G047HS109QM2	62207 [†]	20
PhytoComm	Zhu Ru	G047HS109QM2	62208 [†]	20
PhytoComm	Zhu Ru	G047HS109SK1	62657 [†]	20
PhytoComm	Zhu Ru	G047HS109SK1	62658 [†]	20

- 13 087 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zhu Ru*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

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	G047H0625422	3
PhytoComm	Zhu Ru	G047H0625321	1

- 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 *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	8	147	13	25 633
Typ B	10	63	17	13 077
Typ C	0	0	9	844

Die Substanz/Substanzgruppe *Zhu Ru* 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:

[†]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.

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	99,9721 % (> 99,9572 %)	91,8750 % (> 90,0000 %)
Typ B	99,9322 % (> 99,9033 %)	78,7500 % (> 75,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8228 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Zhu Ru* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sheng Jiang	2,63	—
Yi Yi Ren	3,30	—
Rou Gui	4,01	—
Fu Xiao Mai	4,63	—
Ban Xia (Jiang)	5,38	—
Gui Zhi	6,16	—
Di Gu Pi	6,77	—
He Huan Pi	7,86	—
Fu Ling	8,12	—
Ci Wu Jia	8,39	—
Ji Li	8,95	—
Bai Bian Dou	9,19	—
Wang Bu Liu Xing	10,47	—
Bai Shao Yao	11,66	—
Lian Zi	12,43	—
Tao Ren	12,78	—
Zhe Bei Mu	13,33	—
Bai Zi Ren	13,35	—
Shen Qu	13,69	—
Ling Zhi	13,84	—
Gou Teng	15,82	—
Huo Ma Ren	16,37	—
Tai Zi Shen	16,49	—
Tian Hua Fen	17,15	—
Gua Lou	17,16	—
Ji Xue Teng	17,57	—
Bai Xian Pi	18,51	—
Fu Shen	19,71	—
Ma Huang Gen	19,92	—
Shan Yao	19,95	—
Yuan Zhi	20,14	—
Pi Pa Ye	21,08	—
Tian Men Dong	22,45	—
Lian Qiao	22,75	—
Yu Jin	23,00	—
Ye Jiao Teng	23,01	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ren Dong Teng	23,66	—
Fo Shou	23,76	—
Long Yan Rou	23,77	—
Da Zao	23,80	—
Chen Pi	24,18	—
Chuan Xiong	25,60	—
Yan Hu Suo	26,18	—
Dang Shen	27,90	—
Tu Fu Ling	28,89	—
Fu Zi	29,25	—
Dan Shen	29,38	—
Shan Yu Rou	29,98	—
Dang Gui Wei	31,11	—
Zhi Mu	31,11	—
Mao Dong Qing	31,27	—
Fang Ji	32,17	—
Wu Wei Zi	32,39	—
Jiao Gu Lan	33,38	—
Dan Dou Chi	33,63	—
San Qi	33,87	—
Jin Yin Hua	34,76	—
Yin Yang Huo	35,99	—
Huang Qin	36,26	—
Che Qian Zi	36,73	—
Zhi Ke	37,16	—
Yu Zhu	37,33	—
Dang Gui	37,75	—
Hou Po	37,81	—
Chai Hu	38,03	—
Mang Xiao	39,44	—
Cang Zhu	40,09	—
Ma Huang	40,92	—
Suan Zao Ren	44,30	—
Huang Lian	47,57	—
Hong Jing Tian	47,59	—
Bai Zhu	47,78	—
Ze Xie	48,57	—
Qiang Huo	48,63	—
Jie Geng	48,66	—
Gou Qi Zi	48,67	—
Sang Zhi	49,52	—
Qing Pi	49,70	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Zhu Ru* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62658	62658	0,00	3,30
62657	62657	0,00	3,31
62208	62208	0,00	2,82
62207	62207	0,00	2,63

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 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Zi Hua Di Ding
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	50376-2020-03-11
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Zi Hua Di Ding; Viola herba

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Zi Hua Di Ding* 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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Zi Hua Di Ding	1	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Zi Hua Di Ding* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 Hua Di Ding* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Zi Hua Di Ding	G249HS269SK1	62627	40	beim Lieferant
PhytoComm	Zi Hua Di Ding	G249HS269SK1	62628	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 39 821 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zi Hua Di Ding*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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 Hua Di Ding*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Zi Hua Di Ding	G249HS269SK1	62627 [†]	20
PhytoComm	Zi Hua Di Ding	G249HS269SK1	62628 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zi Hua Di Ding*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Zi Hua Di Ding	G249H1216321	2

- 851 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 515 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 *Zi Hua Di Ding* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Zi Hua Di Ding* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem 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	25 720
Typ B	1	39	1	13 126
Typ C	0	0	2	851

Die Substanz/Substanzgruppe *Zi Hua Di Ding* 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* (*Erkennungsrates*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrates
Typ A	99,9964 % (> 99,9815 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	99,9927 % (> 99,9640 %)	97,5000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8279 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

[†]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.

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Zi Hua Di Ding* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dan Shen	4,69	—
Mu Dan Pi	5,46	—
Qing Pi	6,76	—
Jiao Gu Lan	8,16	—
Hong Jing Tian	8,67	—
Huang Bai	9,37	—
Fang Ji	9,38	—
Hou Po	9,67	—
Chai Hu	10,95	—
Jin Yin Hua	11,06	—
Qiang Huo	11,32	—
Yin Yang Huo	12,18	—
Chuan Xiong	14,27	—
Shan Yao	14,42	—
Pi Pa Ye	14,49	—
Zhi Ke	15,09	—
Wu Wei Zi	15,15	—
Ye Jiao Teng	15,17	—
Mao Dong Qing	15,39	—
Du Zhong	16,69	—
Ma Huang	17,01	—
Dan Dou Chi	17,01	—
Yan Hu Suo	17,12	—
Ren Dong Teng	17,23	—
Bai Xian Pi	17,35	—
Bai Bian Dou	17,36	—
Huang Lian	17,67	—
Gua Lou	17,74	—
Bai Shao Yao	18,59	—
Fu Zi	18,91	—
Yu Jin	19,63	—
Ji Xue Teng	19,81	—
Cang Zhu	19,91	—
Ji Li	19,96	—
Sang Ye	20,17	—
Shan Yu Rou	20,74	—
Yuan Zhi	21,45	—
Bai Zhu	21,64	—
Che Qian Zi	22,09	—
Lian Qiao	22,31	—
Gou Qi Zi	22,44	—
Lian Zi	23,42	—
Di Gu Pi	23,67	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
He Huan Pi	24,03	—
Shen Qu	24,19	—
Ling Zhi	24,26	—
Hong Hua	24,52	—
Tu Fu Ling	27,04	—
Cang Er Zi	27,13	—
Gui Zhi	27,44	—
Pu Gong Ying	27,99	—
Gou Teng	29,03	—
Chen Pi	29,54	—
Tao Ren	29,75	—
Zhe Bei Mu	31,36	—
San Qi	31,42	—
Xi Xian Cao	31,73	—
Huo Ma Ren	32,02	—
Rou Gui	32,11	—
Suan Zao Ren	32,16	—
Tian Hua Fen	33,16	—
Da Zao	33,27	—
Huang Qin	33,79	—
Chi Shao (Yao)	34,14	—
Gan Cao	34,30	—
Bai Zi Ren	34,36	—
Dang Gui	34,47	—
Ze Xie	34,71	—
Dang Shen	35,08	—
Tai Zi Shen	35,36	—
Ban Xia (Jiang)	35,46	—
Sheng Jiang	35,67	—
Bai Mao Gen	36,26	—
Yi Mu Cao	36,32	—
Chuang Mu Xiang	36,35	—
Long Yan Rou	36,72	—
Wu Mei	36,99	—
Sang Zhi	37,00	—
Ma Huang Gen	37,48	—
Mang Xiao	37,58	—
Jie Geng	37,73	—
Zhi Mu	37,77	—
Fu Xiao Mai	37,93	—
Xia Ku Cao	38,53	—
Ban Zhi Lian	38,87	—
Fu Ling	38,95	—
Dang Gui Wei	39,65	—
Jiang Huang	39,74	—
Yu Zhu	40,20	—
Ci Wu Jia	40,97	—
San Leng	41,42	—
Zhu Ru	45,38	—
Yi Yi Ren	45,42	—
Zi Wan	45,65	—
Fu Shen	45,71	—
Wu Yao	46,08	—
(Shi) Chang Pu	46,38	—
Chuan Lian Zi	47,33	—
E Zhu	47,49	—
Long Dan (Cao)	49,65	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Zi Hua Di Ding* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62628	62628	0,00	4,69
62627	62627	0,00	6,76

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Zi Su Zi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	11.03.2020
Berichtsnummer	60133-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Zi Su Zi	1	0	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Zi Su Zi* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 39 821 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.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Zi Su Zi	G183H1213822	62483 [†]	20
PhytoComm	Zi Su Zi	G183H1213822	62484 [†]	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierungsspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 0 Spektren von 0 *Apo-Ident*-Kunden aus 0 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zi Su Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.
- 853 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 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 *Zi Su Zi* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Zi Su 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	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	0	0	0	853

Die Substanz/Substanzgruppe *Zi Su 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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8323 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Zi Su Zi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Cang Er Zi	9,52	—
Huo Ma Ren	12,35	—
Gan Jiang	16,24	—
San Qi	17,99	—
Xie Bai	18,37	—
Bai Bian Dou	19,18	—
Xiang Fu	22,48	—
Gua Lou	23,30	—
Gou Qi Zi	23,40	—
Ji Li	23,68	—
Sha Shen (Bei)	24,41	—
She Gan	24,46	—
Jiang Huang	24,58	—
Chai Hu	24,66	—
Di Gu Pi	24,73	—
Mang Xiao	24,95	—
Sang Zhi	25,08	—
Zhi Mu	25,45	—
E Zhu	25,58	—
Niu Bang Zi	26,48	—
Shan Yao	27,29	—
Tian Hua Fen	27,58	—
Gui Zhi	27,89	—
Yan Hu Suo	28,24	—
Chen Pi	28,53	—
Yi Mu Cao	29,18	—
Jie Geng	29,34	—
Dang Shen	29,66	—
Long Dan (Cao)	29,94	—
Chuan Lian Zi	29,98	—
Sheng Jiang	30,33	—
Hou Po	30,45	—
Wang Bu Liu Xing	30,65	—
Sha Ren	30,71	—
Ba Ji Tian	30,76	—
Mu Gua	31,07	—
Fang Feng	31,08	—
(Huai) Niu Xi	31,09	—
(Bai) Dou Kou	31,40	—
Cang Zhu	32,10	—
(Shi) Chang Pu	32,44	—
Chuan Xiong	32,90	—
Mo Yao	32,97	—
Bai He	35,47	—
Dong Gua Zi	35,59	—
Dang Gui Wei	35,76	—
Lai Fu Zi	36,08	—
Dang Gui	36,37	—
Ku Shen	36,52	—
Qing Pi	36,63	—
Du Huo	37,67	—
Huang Qi	37,86	—
Ban Xia (Jiang)	37,98	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zi Wan	38,62	—
Qiang Huo	38,65	—
Wei Ling Xian	40,33	—
Suan Zao Ren	40,84	—
He Huan Pi	41,11	—
Mai Men Dong	41,19	—
Bai Zhu	41,54	—
Lu Gen	41,78	—
Yuan Zhi	42,01	—
Huang Lian	42,24	—
Bai Mao Gen	42,32	—
Mai Ya	42,67	—
Wu Yao	42,75	—
Fu Ling	43,10	—
Fu Zi	43,31	—
Nü Zhen Zi	43,43	—
Lian Qiao	43,76	—
Xian He Cao	43,85	—
Zhi Zi	44,02	—
Xu Duan	44,06	—
Yu Jin	44,20	—
Yin Yang Huo	44,79	—
Ze Xie	44,83	—
Pu Gong Ying	45,95	—
Huang Bo	46,02	—
Bai Xian Pi	46,85	—
Jin Yin Hua	46,89	—
Fang Ji	47,20	—
Wu Wei Zi	47,94	—
Lian Zi	48,04	—
Mu Dan Pi	48,22	—
Sang Bai Pi	48,75	—
San Leng	48,85	—
Ma Bian Cao	48,91	—
Tu Fu Ling	49,41	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Zi Su Zi* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62484	62484	0,00	9,52
62483	62483	0,00	9,60

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe

mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.1-2020-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Zi Wan**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 11.03.2020
Berichtsnummer 60155-2020-03-11
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*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.
2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz	Typ A	Typ B	Typ C
Zi Wan	1	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Zi Wan* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Kalibrierproben

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 39 821 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.
- 25 721 Spektren aus insgesamt 318 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. 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. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Zi Wan	G038H1215621	62045†	20
PhytoComm	Zi Wan	G038H1215621	62046†	20

- 13 127 Spektren aus insgesamt 319 Chargen von 172 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zi Wan*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Zi Wan	G038H1215321	2

- 851 Spektren von 12 *Apo-Ident*-Kunden aus 515 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 *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	25 721
Typ B	0	40	0	13 127
Typ C	9	2	0	842

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 % (> 99,9703 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9424 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,0310 % (> 98,4449 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehälter stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.

Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Nächste chemometrische Nachbarn

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Zi Wan* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Weiterhin ist ihr *Mahalanobis-Abstand* innerhalb des Hauptmodells und gegebenenfalls innerhalb des Zweite-Stufe-Modells angegeben.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ze Xie	15,27	—
Lian Qiao	15,29	—
Chi Shao (Yao)	16,82	—
Yuan Zhi	18,05	—
She Gan	19,80	—
Dang Gui Wei	20,72	—
(Shi) Chang Pu	22,30	—
Huang Qi	22,76	—
Xiang Fu	23,68	—
Gua Lou	24,57	—
Du Huo	25,11	—
Wu Yao	25,74	—
Qing Pi	25,84	—
Bai Mao Gen	26,00	—
Wei Ling Xian	26,38	—
(Huai) Niu Xi	26,43	—
Zhi Mu	26,88	—
Yi Mu Cao	26,98	—
Sang Zhi	27,11	—
Ju Hua	27,81	—
Gou Qi Zi	28,04	—
Ku Shen	28,41	—
Cang Zhu	28,84	—
Niu Bang Zi	30,01	—
Hong Jing Tian	30,42	—
San Leng	30,81	—
Chai Hu	30,95	—
Mu Dan Pi	32,14	—
Cang Er Zi	32,57	—
Gan Cao	32,87	—
Gui Zhi	33,01	—
Chuan Xiong	33,46	—
Di Gu Pi	33,54	—
Jie Geng	33,57	—
Zhi Zi	34,81	—
Zhi Ke	35,62	—
Dang Gui	35,63	—
Fang Feng	36,67	—
Mang Xiao	36,92	—
Mu Gua	38,06	—
Jin Yin Hua	38,14	—
Wu Wei Zi	38,65	—
Shan Yao	39,64	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Huo Ma Ren	39,96	—
Lu Gen	40,02	—
Gan Jiang	40,24	—
Xu Duan	42,02	—
Huang Bo	42,53	—
Shan Yu Rou	42,59	—
Pu Gong Ying	42,93	—
Dang Shen	44,99	—
Fu Zi	45,02	—
Huang Lian	45,18	—
Jiang Huang	45,25	—
Xie Bai	45,70	—
Chen Pi	45,92	—
Hou Po	46,30	—
Ji Li	46,82	—
Wu Zhu Yu	47,58	—
Dan Shen	47,62	—
Mao Dong Qing	48,87	—
Bai Shao Yao	48,87	—
Lian Zi	49,46	—
Sha Ren	49,79	—
Bai Zhu	49,80	—
Lai Fu Zi	49,90	—
Xin Yi	50,02	—

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Zi Wan* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62046	62046	0,00	15,40
62045	62045	0,00	15,27

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.

Anhang A: Zusätzliche Kalibrierproben (Typ A)

Entfällt.

Anhang B: Zusätzliche Validierproben (Typ B)

Entfällt.

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 108 Chargen. Daran wurden 145 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
Phytocomm	(Bai) Jiang Can	g144h1708221	1
Phytocomm	(Bai) Jiang Can	g269h0513222	1
Phytocomm	(Bai) Jiang Can	G269H0513321	2
PhytoComm	(Bai) Jiang Can	G269H0513222	1
PhytoComm	(Fen) Bi Xie	G0290H1251121	1
Phytocomm	Bai Bu	G235H0608321	1
PhytoComm	Bai Bu	G235H0608221	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 Tou Weng	G207H0511221	3
Phytocomm	Bai Zhi	G020H0503421	1
Phytocomm	Ban Lan Gen	G128H0816421	2
PhytoComm	Bie Jia	G507H2401121	1
PhytoComm	Bie Jia	G507H2401321	1
Phytocomm	Bo He	g158h1712022	1
PhytoComm	Bo He	G158H1712121	1
PhytoComm	Cao Guo	E241050	1
phytocomm	Ce Bai Ye	g050h0975321	2
Phytocomm	Ce Bai Ye	G050H0975321	1
Phytocomm	Ce Bai Ye	G050HS245	1
phytocomm	Chan Tui	g067h1817322	1
Phytocomm	Chan Tui	G067H1817322	3
Phytocomm	Chan Tui	G067H1817323	2
Phytocomm	Chong Wei Zi	g317bp021046	1
Phytocomm	Chuan Bei Mu	g107f110721	1
Phytocomm	Chuan Bei Mu	G107BP020722A	1
Phytocomm	Chuan Bei Mu	g107f11021	1
PhytoComm	Chuan Bei Mu	G107F110721	1
Phytocomm	Chuan Mu Tong	g009h0310321	1
Phytocomm	Chuan Mu Tong	G009H0310321	1
PhytoComm	Chuan Mu Tong	G009H0310521	1
Phytocomm	Chuan Niu Xi	g318h0431321	1
PhytoComm	Chuan Niu Xi	G318H0431321	1
Phytocomm	Da Fu Pi	G293H0321221	1
Phytocomm	Da Qing Ye	G127H0318421	2
Phytocomm	Deng Xin Cao	f100707	1
phytocomm	Di Long	g148h603321	1
Phytocomm	Di Long	G148H0603321	2
Phytocomm	Di Long	G148H0603421	2
PhytoComm	Di Long	G148H0603022	1
Phytocomm	Di Yu	G215H0604322	2
Phytocomm	Ding Xiang	G058H0210021	1
PhytoComm	E Bu Shi Cao	G061H180122	1
Phytocomm	E Jiao	g036h0861121	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	E Jiao	g036h0861221	1
Phytocomm	E Jiao	G036H0861421	2
PhytoComm	E Jiao	G036H0861221	4
Phytocomm	Fu Pen Zi	g213h1813122	1
PhytoComm	Geng Mi	G329H1320121	1
Phytocomm	Gua Lou Ren	g243h1095123	1
PhytoComm	Gua Lou Ren	G243H1095421	1
PhytoComm	He Zi	G291H1239221	2
Phytocomm	Huai Hua	G263H1423421	1
Phytocomm	Ji Nei Jin	G259H2102321	1
Phytocomm	Ji Nei Jin	g259h2102321	1
Phytocomm	Jie Cao	H2111921	1
PhytoComm	Kuan Dong Hua	H1219921	1
Phytocomm	Long Gu	g0251706122	1
PhytoComm	Long Gu	G025H1706122	1
Bios	Lu Hui	424263	1
phytocomm	Lu Jiao Jiao	G323H1158321	1
Phytocomm	Lu Jiao Shuang	FB1419901	1
Phytocomm	Lu Jiao Shuang	G062H1419421	1
Phytocomm	Lu Lu Tong	G142H1336321	1
Phytocomm	Lu Lu Tong	G142H1336521	2
PhytoComm	Lu Lu Tong	G142H1336122	1
PhytoComm	Ma Chi Xian	G255F110310	1
Phytocomm	Mi Huan Jun	G510H0418221	1
Phytocomm	Mi Huan Jun	G510H0418422	1
Phytocomm	Mu Zei	G265H0427421	1
PhytoComm	Mu Zei	G265H0427823	1
Phytocomm	Qian Hu	G185H0926322	4
Phytocomm	Qian Shi	G102H0836422	1
PhytoComm	Qian Shi	G102H0836121	1
Phytocomm	Quan Xie	G222F110314	1
Phytocomm	Ren Shen	g115ho562121	1
Phytocomm	Sang Piao Xiao	G282H421029201	1
Phytocomm	Sang Shen	G163H1047121	1
Phytocomm	Sang Shen	G163H1047221	2
Phytocomm	Shan Zha	G082H0331324	1
Phytocomm	Shan Zha	G082H0331521	1
Phytocomm	She Chuang Zi	G076H1154122	1
PhytoComm	She Chuang Zi	G076H1154021	1
PhytoComm	Suo Yang	G260H1831121	1
Phytocomm	Wu Gong	G311H1411321	1
Phytocomm	Wu Gong	G311H411321	1
Phytocomm	Xi Yang Shen	G324H0647321	1
Phytocomm	Xi Yang Shen	g324h0647321	1
Phytocomm	Xi Yang Shen	G324HS4070L1	1
Phytocomm	Xian Mao	G304H0549321	2
Phytocomm	Xian Mao	G304H0549521	2
Phytocomm	Xiao Hui Xiang	g104h0339321	1
Phytocomm	Xiao Hui Xiang	G104H0339522	3
Phytocomm	Xuan Fu Hua	G126H1168521	1
Phytocomm	Yi Zhi Ren	G015H1051321	2
Phytocomm	Yi Zhi Ren	G015H1051521	1
Phytocomm	Ze Lan	g268h1606221	1
Phytocomm	Ze Lan	G268H1606421	1
PhytoComm	Ze Lan	G268H1606221	2
Phytocomm	Zhen Zhu Mu	g155h0979221	1
Phytocomm	Zhi Gan Cao	g118h0881322	1
Phytocomm	Zhi Gan Cao	G118H0881522	4
PhytoComm	Zhi Gan Cao	G118H0881322	1
PhytoComm	Zi Su Ye	G182H1214321	3

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
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).

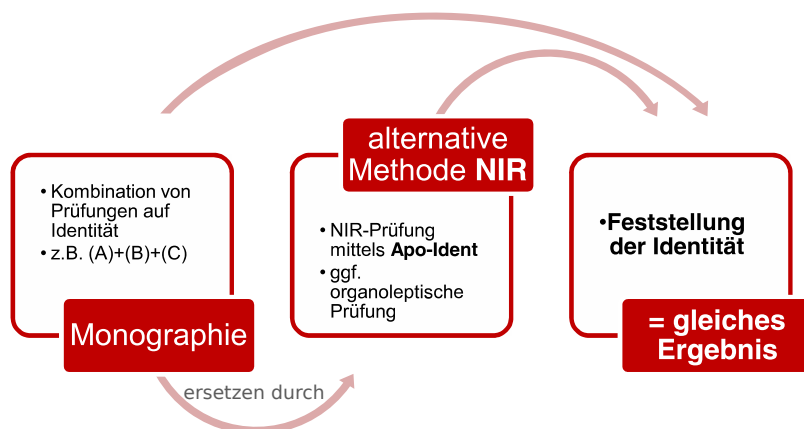


Abbildung 2: Die Kombination von Prüfungen der Monographie wird durch die alternative Methode NIR-Spektroskopie mittels *Apo-Ident* ersetzt. Dies ist zulässig, weil beide Prüfverfahren zur Feststellung der Identität des Ausgangsstoffes führen.

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.

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 ; RÖTTA: Apothekenbetriebsordnung, Kommentar § 6 Rn. 10, 2010

Index

- (Bai) Dou Kou, [21](#)
(Huai) Niu Xi, [27](#)
(Ku) Xing Ren, [33](#)
(Sheng) Di Huang, [39](#)
(Shi) Chang Pu, [45](#)
(Zhi) Fu Zi, *siehe* Fu Zi, [329](#)
- Abutili semen, *siehe* Dong Kui Zi, [269](#)
Acanthopanax (senticosi) radix, *siehe* Ci Wu Jia, [195](#)
Acanthopanax cortex, *siehe* Wu Jia Pi, [873](#)
Acanthopanax cortex radices, *siehe* Wu Jia Pi, [873](#)
Achyranthis bidentatae radix, *siehe* (Huai) Niu Xi, [27](#)
Aconiti lateralis radix praeparata, *siehe* Fu Zi, [329](#)
Aconiti radix lateralis praep., *siehe* Fu Zi, [329](#)
Acori graminei rhizoma, *siehe* (Shi) Chang Pu, [45](#)
Acori rhizoma, *siehe* (Shi) Chang Pu, [45](#)
Agrimoniae herba, *siehe* Xian He Cao, [915](#)
Ai Ye, [51](#)
Albiziae cortex, *siehe* He Huan Pi, [399](#)
Albiziae julibrissini cortex, *siehe* He Huan Pi, [399](#)
Alismatis rhizoma, *siehe* Ze Xie, [1015](#)
Allii bulbosus, *siehe* Xie Bai, [927](#)
Allii macrostemonis bulbosus, *siehe* Xie Bai, [927](#)
Amomi cardamomi fructus, *siehe* (Bai) Dou Kou, [21](#)
Amomi rotundi fructus, *siehe* (Bai) Dou Kou, [21](#)
Amomi villosi fructus, *siehe* Sha Ren, [765](#)
Anemarrhenae radix, *siehe* Zhi Mu, [1033](#)
Anemarrhenae rhizoma, *siehe* Zhi Mu, [1033](#)
Angelicae pubescentis radix, *siehe* Du Huo, [273](#)
Angelicae sinensis radix, *siehe* Dang Gui, [233](#)
Angelicae sinensis radix extremitas, *siehe* Dang Gui Wei, [239](#)
Arctii fructus, *siehe* Niu Bang Zi, [657](#)
Arctii lappae fructus, *siehe* Niu Bang Zi, [657](#)
Armeniacae amarum semen, *siehe* (Ku) Xing Ren, [33](#)
Artemisiae apiacae herba, *siehe* Qing Hao, [695](#)
Artemisiae argyi folium, *siehe* Ai Ye, [51](#)
Artemisiae scopariae herba, *siehe* Yin Chen Hao, [977](#)
Asparagi cochinchinensis radix, *siehe* Tian Men Dong, [841](#)
Asteris tatarici radix, *siehe* Zi Wan, [1075](#)
Astragali membranacei radix, *siehe* Huang Qi, [467](#)
Atractylodis macrocephalae rhizoma, *siehe* Bai Zhu, [99](#)
Atractylodis rhizoma, *siehe* Cang Zhu, [139](#)
Aurantii fructus immaturus, *siehe* Zhi Shi, [1039](#)
Ba Ji Tian, [55](#)
Bai Bian Dou, [61](#)
Bai He, [67](#)
Bai Hua She She Cao, [73](#)
Bai Mao Gen, [79](#)
Bai Shao Yao, [85](#)
Bai Xian Pi, [93](#)
Bai Zhu, [99](#)
Bai Zi Ren, [107](#)
Bambusae in taeniae caulis, *siehe* Zhu Ru, [1057](#)
Ban Xia (Jiang), [113](#)
Ban Zhi Lian, [119](#)
Belamcandae rhizoma, *siehe* She Gan, [789](#)
Benincasae hispidae semen, *siehe* Dong Gua Zi, [263](#)
Biotae orientalis semen, *siehe* Bai Zi Ren, [107](#)
Bu Gu Zhi, [125](#)
Bupleuri radix, *siehe* Chai Hu, [147](#)
Cang Er Zi, [131](#)
Cang Zhu, [139](#)
Cannabis semen, *siehe* Huo Ma Ren, [479](#)
Carthami flos, *siehe* Hong Hua, [411](#)
Cassiae torae semen, *siehe* Jue Ming Zi, [541](#)
Chaenomelis lagenariae fructus, *siehe* Mu Gua, [651](#)
Chai Hu, [147](#)
Chang Pu, *siehe* (Shi) Chang Pu, [45](#)
Che Qian Zi, [155](#)
Chen Pi, [161](#)
Chi Shao (Yao), [169](#)
Chrysanthemi flos, *siehe* Ju Hua, [535](#)
Chuan Lian Zi, [175](#)
Chuan Xiong, [181](#)
Chuang Mu Xiang, [189](#)
Ci Wu Jia, [195](#)
Cinnamomi cassiae cortex, *siehe* Rou Gui, [717](#)
Cinnamomi cassiae ramulus, *siehe* Gui Zhi, [385](#)
Cistanchis herba, *siehe* Rou Cong Rong, [711](#)
Citri aurantii fructus, *siehe* Zhi Ke, [1027](#)
Citri reticulatae pericarpium, *siehe* Chen Pi, [161](#)
Citri reticulatae viride pericarpium, *siehe* Qing Pi, [699](#)
Citri sarcodactylis fructus, *siehe* Fo Shou, [305](#)

- Clematidis radix, *siehe* Wei Ling Xian, 867
Codonopsis pilosulae radix, *siehe* Dang Shen, 245
Coicis semen, *siehe* Yi Yi Ren, 971
Coptidis rhizoma, *siehe* Huang Lian, 461
Corni officinalis fructus, *siehe* Shan Yu Rou, 783
Corydalis rhizoma, *siehe* Yan Hu Suo, 951
Curcumae longae rhizoma, *siehe* Jiang Huang, 499
Curcumae tuber, *siehe* Yu Jin, 989
Curcumae zedoariae rhizoma, *siehe* E Zhu, 287
Cuscutae semen, *siehe* Tu Si Zi, 855
Cyperi rotundi rhizoma, *siehe* Xiang Fu, 921
- Da Huang, 201
Da Zao, 207
Dan Dou Chi, 213
Dan Shen, 219
Dan Zhu Ye, 227
Dang Gui, 233
Dang Gui Wei, 239
Dang Shen, 245
Di Fu Zi, 251
Di Gu Pi, 255
Di Huang, *siehe* (Sheng) Di Huang, 39
Dictamni cortex, *siehe* Bai Xian Pi, 93
Dictamni dasycarpi cortex radices, *siehe* Bai Xian Pi, 93
Dioscoreae oppositae rhizoma, *siehe* Shan Yao, 777
Dipsaci radix, *siehe* Xu Duan, 939
Dolichoris lablab semen, *siehe* Bai Bian Dou, 61
Dong Gua Zi, 263
Dong Kui Zi, 269
Dou Kou, *siehe* (Bai) Dou Kou, 21
Drynariae rhizoma, *siehe* Gu Sui Bu, 367
Du Huo, 273
Du Zhong, 279
- E Zhu, 287
Ecliptae prostratae herba, *siehe* Han Lian Cao, 393
Eleutherococci radix, *siehe* Ci Wu Jia, 195
Ephedrae herba, *siehe* Ma Huang, 599
Ephedrae radix, *siehe* Ma Huang Gen, 605
Epimedii herba, *siehe* Yin Yang Huo, 983
Eriobotryae japonicae folium, *siehe* Pi Pa Ye, 669
Eucommiae ulmoidis cortex, *siehe* Du Zhong, 279
Euphorbiae longanae arillus, *siehe* Long Yan Rou, 581
Evodiae rutecarpae fructus, *siehe* Wu Zhu Yu, 897
- Fang Feng, 293
Fang Ji, 299
Fo Shou, 305
Forsythiae fructus, *siehe* Lian Qiao, 557
Forsythiae suspensae fructus, *siehe* Lian Qiao, 557
Fritillariae thunbergii bulbus, *siehe* Zhe Bei Mu, 1021
Fu Ling, 311
Fu Shen, 317
Fu Xiao Mai, 323
Fu Zi, 329
- Gan Cao, 337
Gan Jiang, 343
Ganoderma, *siehe* Ling Zhi, 569
Gardeniae fructus, *siehe* Zhi Zi, 1045
Ge Gen, 349
Gentianae longdancao radix, *siehe* Long Dan (Cao), 575
Gentianae macrophyllae radix, *siehe* Qin Jiao, 689
Gentianae scabrae radix, *siehe* Long Dan (Cao), 575
Glehniae radix, *siehe* Sha Shen (Bei), 771
Glycyrrhizae radix, *siehe* Gan Cao, 337
Gou Qi Zi, 355
Gou Teng, 361
Gu Sui Bu, 367
Gua Lou, 373
Guang Huo Xiang, 381
Gui Zhi, 385
Gynostemma herba, *siehe* Jiao Gu Lan, 505
Gypsum fibrosum, *siehe* Shi Gao, 807
- Han Fang Ji, *siehe* Fang Ji, 299
Han Lian Cao, 393
He Huan Pi, 399
He Shou Wu, 405
Hedyotis (diffusae) herba, *siehe* Bai Hua She She Cao, 73
Hong Hua, 411
Hong Jing Tian, 417
Hordei vulgaris fructus germinatus, *siehe* Mai Ya, 617
Hou Po, 425
Houttuyniae herba, *siehe* Yu Xing Cao, 995
Hu Zhang, 433
Hua Shi, 439
Huai Niu Xi, *siehe* (Huai) Niu Xi, 27
Huang Bai, 443
Huang Bo, 449
Huang Jing, 455
Huang Lian, 461
Huang Qi, 467
Huang Qin, 473
Huo Ma Ren, 479

- Ilicis pubescendis radix*, *siehe* Mao Dong Qing, [631](#)
Imperatae cylindricae rhizoma, *siehe* Bai Mao Gen, [79](#)
- Ji Li, [485](#)
Ji Xue Teng, [493](#)
Jiang Huang, [499](#)
Jiao Gu Lan, [505](#)
Jie Geng, [511](#)
Jin Qian Cao, [517](#)
Jin Yin Hua, [523](#)
Jing Jie, [529](#)
Ju Hua, [535](#)
Jue Ming Zi, [541](#)
- Kochiae scopariae fructus*, *siehe* Di Fu Zi, [251](#)
Ku Shen, [545](#)
Ku Xing Ren, *siehe* (Ku) Xing Ren, [33](#)
- Lai Fu Zi, [551](#)
Leonuri heterophylli herba, *siehe* Yi Mu Cao, [965](#)
Lian Qiao, [557](#)
Lian Zi, [563](#)
Ligustici chuanxiong rhizoma, *siehe* Chuan Xiong, [181](#)
Ligustici wallichii radix, *siehe* Chuan Xiong, [181](#)
Ligustri lucidi fructus, *siehe* Nü Zhen Zi, [663](#)
Lilii bulbosus, *siehe* Bai He, [67](#)
Linderae radix, *siehe* Wu Yao, [891](#)
Ling Zhi, [569](#)
Long Dan, *siehe* Long Dan (Cao), [575](#)
Long Dan (Cao), [575](#)
Long Dan Cao, *siehe* Long Dan (Cao), [575](#)
Long Yan Rou, [581](#)
Longan Arillus, *siehe* Long Yan Rou, [581](#)
Lonicerae japonicae caulis, *siehe* Ren Dong Teng, [705](#)
Lonicerae japonicae flos, *siehe* Jin Yin Hua, [523](#)
Lophatheri gracilis herba, *siehe* Dan Zhu Ye, [227](#)
Lu Gen, [587](#)
Lycii chinensis fructus, *siehe* Gou Qi Zi, [355](#)
Lycii chinensis radices cortex, *siehe* Di Gu Pi, [255](#)
Lysimachiae herba, *siehe* Jin Qian Cao, [517](#)
- Ma Bian Cao, [593](#)
Ma Huang, [599](#)
Ma Huang Gen, [605](#)
Magnoliae flos, *siehe* Xin Yi, [933](#)
Magnoliae officinalis cortex, *siehe* Hou Po, [425](#)
Mai Men Dong, [611](#)
Mai Ya, [617](#)
- Malvae semen, *siehe* Dong Kui Zi, [269](#)
Man Jing Zi, [623](#)
Mang Xiao, [627](#)
Mao Dong Qing, [631](#)
Massa fermentata medicinalis, *siehe* Shen Qu, [795](#)
Meliae toosendan fructus, *siehe* Chuan Lian Zi, [175](#)
Mirabilitum, *siehe* Mang Xiao, [627](#)
Mo Yao, [637](#)
Mori albae ramulus, *siehe* Sang Zhi, [759](#)
Mori albi folium, *siehe* Sang Ye, [753](#)
Mori cortex, *siehe* Sang Bai Pi, [741](#)
Morindae officinalis radix, *siehe* Ba Ji Tian, [55](#)
Moutan cortex radices, *siehe* Mu Dan Pi, [643](#)
Mu Dan Pi, [643](#)
Mu Gua, [651](#)
Myrrha resina, *siehe* Mo Yao, [637](#)
- Nü Zhen Zi, [663](#)
Natrii sulfas, *siehe* Mang Xiao, [627](#)
Nelumbinis semen, *siehe* Lian Zi, [563](#)
Niu Bang Zi, [657](#)
Niu Xi, *siehe* (Huai) Niu Xi, [27](#)
Notoginseng radix, *siehe* San Qi, [733](#)
Notopterygii rhizoma et radix, *siehe* Qiang Huo, [681](#)
Nu Zhen Zi, *siehe* Nü Zhen Zi, [663](#)
- Oldenlandiae diffusae herba, *siehe* Bai Hua She She Cao, [73](#)
Olibanum, *siehe* Ru Xiang, [723](#)
Ophiopogonis radix, *siehe* Mai Men Dong, [611](#)
- Paeoniae lactiflorae alba radix, *siehe* Bai Shao Yao, [85](#)
Paeoniae radix rubra, *siehe* Chi Shao (Yao), [169](#)
Perillae fructus, *siehe* Zi Su Zi, [1069](#)
Persicae semen, *siehe* Tao Ren, [829](#)
Phellodendri chinensis cortex, *siehe* Huang Bai, [443](#)
Phellodendri cortex chinensis, *siehe* Huang Bo, [449](#)
Phragmitis communis rhizoma, *siehe* Lu Gen, [587](#)
Pi Pa Ye, [669](#)
Pinelliae rhizoma praeparatum cum zingibere, *siehe* Ban Xia (Jiang), [113](#)
Plantaginis semen, *siehe* Che Qian Zi, [155](#)
Platycladi semen, *siehe* Bai Zi Ren, [107](#)
Platycodi grandiflori radix, *siehe* Jie Geng, [511](#)
Pogostemonis herba, *siehe* Guang Huo Xiang, [381](#)
Polygalae radix, *siehe* Yuan Zhi, [1007](#)

- Polygonati odorati rhizoma, *siehe* Yu Zhu, 1001
- Polygonati rhizoma, *siehe* Huang Jing, 455
- Polygoni cuspidati rhizoma et radix, *siehe* Hu Zhang, 433
- Polygoni multiflori caulis, *siehe* Ye Jiao Teng, 959
- Polygoni multiflori radix, *siehe* He Shou Wu, 405
- Polypori umbellati sclerotium, *siehe* Zhu Ling, 1051
- Poriae cocos sclerotium, *siehe* Fu Ling, 311
- Poriae cocos sclerotium paradicis, *siehe* Fu Shen, 317
- Prunellae vulgaris spica, *siehe* Xia Ku Cao, 909
- Pruni mume fructus, *siehe* Wu Mei, 879
- Pseudoginseng radix, *siehe* San Qi, 733
- Pseudostellariae heterophyllae radix, *siehe* Tai Zi Shen, 823
- Psoraleae corylifoliae fructus, *siehe* Bu Gu Zhi, 125
- Pu Gong Ying, 675
- Puerariae radix, *siehe* Ge Gen, 349
- Qiang Huo, 681
- Qin Jiao, 689
- Qing Hao, 695
- Qing Ma Zi, *siehe* Dong Kui Zi, 269
- Qing Pi, 699
- Raphani sativi semen, *siehe* Lai Fu Zi, 551
- Rehmanniae praeparata radix, *siehe* Shu Di (Huang), 811
- Rehmanniae radix, *siehe* (Sheng) Di Huang, 39
- Rehmanniae radix praep., *siehe* Shu Di (Huang), 811
- Rehmanniae viridae radix, *siehe* (Sheng) Di Huang, 39
- Ren Dong Teng, 705
- Rhei radix et rhizoma, *siehe* Da Huang, 201
- Rhodiolae crenulatae radix, *siehe* Hong Jing Tian, 417
- Rou Cong Rong, 711
- Rou Gui, 717
- Ru Xiang, 723
- Salviae miltiorrhizae radix, *siehe* Dan Shen, 219
- San Leng, 727
- San Qi, 733
- Sang Bai Pi, 741
- Sang Ji Sheng, 747
- Sang Ye, 753
- Sang Zhi, 759
- Saposhnikoviae radix, *siehe* Fang Feng, 293
- Schisandrae chinensis fructus, *siehe* Wu Wei Zi, 885
- Schizonepetae tenuifoliae herba, *siehe* Jing Jie, 529
- Scrophulariae ningpoensis radix, *siehe* Xuan Shen, 945
- Scutellariae baicalensis radix, *siehe* Huang Qin, 473
- Scutellariae barbatae herba, *siehe* Ban Zhi Lian, 119
- Sha Ren, 765
- Sha Shen (Bei), 771
- Shan Yao, 777
- Shan Yu Rou, 783
- Shan Zhu Yu, *siehe* Shan Yu Rou, 783
- She Gan, 789
- Shen Qu, 795
- Sheng Di Huang, *siehe* (Sheng) Di Huang, 39
- Sheng Jiang, 801
- Shi Gao, 807
- Shou Di Huang, *siehe* Shu Di (Huang), 811
- Shu Di (Huang), 811
- Shu Di Huang, *siehe* Shu Di (Huang), 811
- Siegesbeckiae herba, *siehe* Xi Xian Cao, 903
- Smilacis glabrae rhizoma, *siehe* Tu Fu Ling, 847
- Sojae semen praeparatum, *siehe* Dan Dou Chi, 213
- Sophorae flavescentis radix, *siehe* Ku Shen, 545
- Sparganii rhizoma, *siehe* San Leng, 727
- Spatholobi caulis, *siehe* Ji Xue Teng, 493
- Stephaniae tetrandrae radix, *siehe* Fang Ji, 299
- Suan Zao Ren, 817
- Tai Zi Shen, 823
- Talcum, *siehe* Hua Shi, 439
- Tao Ren, 829
- Taraxaci mongolici herba cum radice, *siehe* Pu Gong Ying, 675
- Taxilli herba, *siehe* Sang Ji Sheng, 747
- Tian Hua Fen, 835
- Tian Men Dong, 841
- Tribuli terrestris fructus, *siehe* Ji Li, 485
- Trichosanthis fructus, *siehe* Gua Lou, 373
- Trichosanthis radix, *siehe* Tian Hua Fen, 835
- Tritici aestivi semen levis, *siehe* Fu Xiao Mai, 323
- Tu Fu Ling, 847
- Tu Huo, *siehe* Du Huo, 273
- Tu Si Zi, 855
- Uncariae ramulus cum uncis, *siehe* Gou Teng, 361
- Vaccariae semen, *siehe* Wang Bu Liu Xing, 861

Verbenae officinalis herba, *siehe* Ma Bian
Cao, [593](#)
Violae herba, *siehe* Zi Hua Di Ding, [1063](#)
Viticis fructus, *siehe* Man Jing Zi, [623](#)
Vladimirae radix, *siehe* Chuang Mu Xiang,
[189](#)

Wang Bu Liu Xing, [861](#)
Wei Ling Xian, [867](#)
Wu Jia Pi, [873](#)
Wu Mei, [879](#)
Wu Wei Zi, [885](#)
Wu Yao, [891](#)
Wu Zhu Yu, [897](#)

Xanthii fructus, *siehe* Cang Er Zi, [131](#)
Xi Xian Cao, [903](#)
Xia Ku Cao, [909](#)
Xian He Cao, [915](#)
Xian He Gao, *siehe* Xian He Cao, [915](#)
Xiang Fu, [921](#)
Xie Bai, [927](#)
Xin Yi, [933](#)
Xing Ren, *siehe* (Ku) Xing Ren, [33](#)
Xu Duan, [939](#)
Xuan Shen, [945](#)
Yan Hu Suo, [951](#)

Ye Jiao Teng, [959](#)
Yi Mu Cao, [965](#)
Yi Yi Ren, [971](#)
Yin Chen Hao, [977](#)
Yin Yang Huo, [983](#)
Yu Jin, [989](#)
Yu Xing Cao, [995](#)
Yu Zhu, [1001](#)
Yuan Zhi, [1007](#)

Ze Xie, [1015](#)
Zhe Bei Mu, [1021](#)
Zhi Ke, [1027](#)
Zhi Mu, [1033](#)
Zhi Qiao, *siehe* Zhi Ke, [1027](#)
Zhi Shi, [1039](#)
Zhi Zi, [1045](#)
Zhu Ling, [1051](#)
Zhu Ru, [1057](#)
Zi Hua Di Ding, [1063](#)
Zi Su Zi, [1069](#)
Zi Wan, [1075](#)
Zingiberis rhizoma, *siehe* Gan Jiang, [343](#)
Zingiberis rhizoma recens, *siehe* Sheng Jiang,
[801](#)
Zizyphi jujubae fructus, *siehe* Da Zao, [207](#)
Zizyphi spinosae semen, *siehe* Suan Zao Ren,
[817](#)