

Validierungsdokumentation
Granulate PhytoComm

HiperScan GmbH

25. November 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	57
Bai Bian Dou	63
Bai He	69
Bai Hua She She Cao	75
Bai Mao Gen	81
Bai Shao Yao	87
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	137
Chai Hu	143
Che Qian Zi	149
Chen Pi	155
Chi Shao (Yao)	163
Chuan Lian Zi	169
Chuan Xiong	175
Chuang Mu Xiang	181
Ci Wu Jia	187
Da Huang	193
Da Zao	197
Dan Dou Chi	203
Dan Shen	209
Dan Zhu Ye	215
Dang Gui	221
Dang Gui Wei	227
Dang Shen	233
Di Fu Zi	239
Di Gu Pi	243
Dong Gua Zi	251
Du Huo	257

Du Zhong	263
E Zhu	271
Fang Feng	277
Fo Shou	283
Fu Ling	289
Fu Shen	295
Fu Xiao Mai	301
Fu Zi	307
Gan Cao	315
Ge Gen	321
Gou Qi Zi	327
Gou Teng	333
Gu Sui Bu	339
Gua Lou	345
Guang Huo Xiang	353
Gui Zhi	359
Han Lian Cao	365
He Huan Pi	371
He Shou Wu	377
Hong Hua	383
Hong Jing Tian	389
Hou Po	395
Hu Zhang	401
Hua Shi	407
Huang Bai	411
Huang Bo	417
Huang Lian	423
Huang Qi	429
Huang Qin	435
Huo Ma Ren	441
Ji Li	447
Ji Xue Teng	455
Jiang Huang	461
Jiao Gu Lan	467
Jie Geng	473
Jin Qian Cao	479
Jin Yin Hua	485
Jing Jie	491
Ju Hua	497
Jue Ming Zi	503
Ku Shen	509
Lai Fu Zi	515
Lian Qiao	521
Lian Zi	527
Ling Zhi	533
Long Dan (Cao)	539
Long Yan Rou	545
Ma Huang	551
Ma Huang Gen	557
Mai Men Dong	563
Mai Ya	569
Man Jing Zi	575
Mang Xiao	579
Mao Dong Qing	583
Mu Dan Pi	589
Niu Bang Zi	597
Nü Zhen Zi	603

Pi Pa Ye	609
Pu Gong Ying	615
Qiang Huo	621
Qin Jiao	629
Qing Hao	635
Qing Pi	641
Ren Dong Teng	647
Rou Cong Rong	653
Rou Gui	659
San Qi	665
Sang Bai Pi	671
Sang Ji Sheng	677
Sang Ye	683
Sang Zhi	689
Sha Ren	695
Sha Shen (Bei)	701
Shan Yao	707
Shan Yu Rou	713
Shen Qu	719
Sheng Jiang	725
Shi Gao	731
Shu Di (Huang)	735
Suan Zao Ren	741
Tai Zi Shen	747
Tao Ren	753
Tian Hua Fen	759
Tian Men Dong	765
Tu Fu Ling	771
Tu Si Zi	777
Wang Bu Liu Xing	783
Wu Jia Pi	789
Wu Mei	795
Wu Wei Zi	801
Wu Yao	807
Wu Zhu Yu	813
Xi Xian Cao	819
Xia Ku Cao	825
Xian He Cao	831
Xiang Fu	837
Xie Bai	843
Xin Yi	849
Xu Duan	855
Xuan Shen	861
Yan Hu Suo	867
Ye Jiao Teng	875
Yi Mu Cao	881
Yi Yi Ren	887
Yin Chen Hao	893
Yin Yang Huo	899
Yu Jin	905
Yu Xing Cao	911
Yu Zhu	917
Yuan Zhi	923
Zhe Bei Mu	931
Zhi Ke	937
Zhi Mu	943
Zhi Shi	949

Zhi Zi	955
Zhu Ling	961
Zhu Ru	967
Zi Hua Di Ding	973
Zi Su Zi	979
Anhang	985
Zusätzliche Kalibrierproben (<i>Typ A</i>)	985
Zusätzliche Validierproben (<i>Typ B</i>)	987
Zusätzliche Validierproben (<i>Typ C</i>)	989
Anforderungen an die Validierung	993
Konformität von <i>Apo-Ident</i> mit dem <i>Europäischen Arzneibuch</i>	994
Literatur	995
Index	997

Einleitung

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

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

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

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

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

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

Kontext dieses Dokuments

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

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

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

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

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

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

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

Kriterien für die Aufnahme von Substanzen

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

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

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

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

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

Validierungskonzept

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

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

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

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

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

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

Ablauf von Modellerstellung und Validierungsläufen

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

1. Sammeln der Referenzspektren (Kalibrierprobe)

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

2. Generieren der chemometrischen Modelle (Kalibrierung)

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

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

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

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].

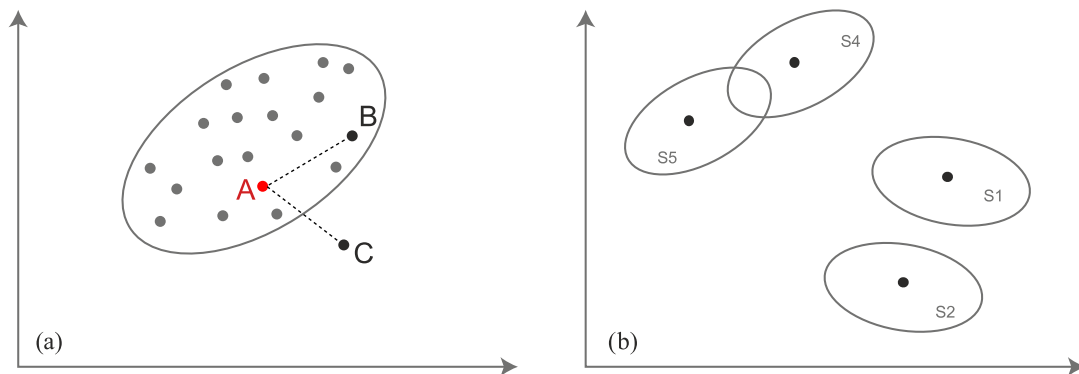


Abbildung 1: (a) Der *Mahalanobis-Abstand* von *A* zu *B* ist kleiner als von *A* zu *C*. Die euklidischen Distanzen sind jedoch gleich. (b) Der *Mahalanobis-Abstand* zwischen den beiden Messserien *S4* und *S5* ist kleiner als zwischen *S1* und *S2*. Die euklidischen Distanzen sind jedoch gleich.

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 30 254 Spektren von 760 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	159	244	19 480

Aus Kategorie *A* wurden insgesamt 19 480 Spektren von 244 Chargen von 159 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	159	244	9917

Aus Kategorie *B* wurden insgesamt 9917 Spektren von 244 Chargen von 159 Substanzen in der Validierung berücksichtigt.

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

Substanzklasse	Substanzen	Chargen	Spektren
Granulate PhytoComm	216	519	857

Aus Kategorie *C* wurden insgesamt 857 Spektren von 519 Chargen von 216 Substanzen in der Validierung berücksichtigt.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob alle in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* enthaltenen Substanzen/Substanzgruppen mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar sind. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit den in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* enthaltenen Substanzen/Substanzgruppen geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende 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	59	19 330	150	3 077 781
Typ B	126	9739	178	1 566 760
Typ C	139	67	596	135 461

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	99,998 00 % (> 99,997 89 %)	99,326 52 % (> 99,308 25 %)
Typ B	99,991 40 % (> 99,991 17 %)	98,224 58 % (> 98,188 98 %)
Typ C	99,891 95 % (> 99,888 27 %)	7,670 11 % (> 6,946 58 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto 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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe (Bai) Dou Kou
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 25.11.2020
Berichtsnummer 10002257-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *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 (*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

- 855 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 517 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	0	0	2	855

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8302 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz 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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe (*Bai*) *Dou Kou* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ji Li	14,54	—
Sha Ren	14,62	—
Jiang Huang	14,70	—
Gui Zhi	18,57	—
He Huan Pi	19,41	—
E Zhu	21,04	—
Sha Shen (Bei)	22,79	—
Mang Xiao	24,35	—
Yu Jin	24,69	—
Chen Pi	26,71	—
Fu Zi	27,37	—
Wu Yao	28,53	—
Xian He Cao	30,22	—
Ba Ji Tian	30,43	—
Cang Er Zi	30,78	—
Shan Yao	31,38	—
Zhu Ling	31,59	—
Yan Hu Suo	32,81	—
Mu Dan Pi	32,87	—
Niu Bang Zi	34,88	—
Sheng Jiang	36,25	—
Zi Su Zi	36,27	—
Xiang Fu	37,03	—
Huang Lian	37,32	—
He Shou Wu	37,46	—
Chuan Lian Zi	37,61	—
Zhi Ke	39,57	—
Du Huo	39,67	—
Xi Xian Cao	40,52	—
(Huai) Niu Xi	41,67	—
Bai Bian Dou	41,68	—
Bai Xian Pi	41,89	—
Xin Yi	41,96	—
Di Gu Pi	41,97	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yuan Zhi	42,19	—
Sang Zhi	42,76	—
Dang Gui	42,82	—
Hu Zhang	42,86	—
Sang Ji Sheng	43,13	—
Wang Bu Liu Xing	43,14	—
Sang Bai Pi	43,18	—
Qiang Huo	43,41	—
(Shi) Chang Pu	43,55	—
Hong Jing Tian	43,61	—
Fang Feng	43,61	—
Lai Fu Zi	43,74	—
San Qi	44,68	—
Du Zhong	45,31	—
Qing Pi	46,71	—
Gu Sui Bu	47,36	—
Fu Ling	47,66	—
Mao Dong Qing	48,47	—
Tian Hua Fen	48,64	—
Yin Chen Hao	49,22	—
Dan Dou Chi	49,32	—
Tu Fu Ling	49,45	—
Mai Ya	49,62	—
Bu Gu Zhi	49,82	—

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
62762	62762	0,00	14,68
62761	62761	0,00	14,54

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe (Huai) Niu Xi
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 25.11.2020
Berichtsnummer 10002255-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *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.

- 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

- 848 Spektren von 13 *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 (*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	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	6	0	9	842

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,3488 % (> 98,7614 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe (*Huai*) *Niu Xi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yuan Zhi	10,74	—
Gua Lou	13,63	—
Huang Qi	13,95	—
Bai Mao Gen	14,56	—
Jie Geng	15,42	—
Sang Zhi	16,74	—
Qing Pi	18,89	—
Di Gu Pi	20,45	—
Chi Shao (Yao)	24,10	—
Bai Zhu	24,33	—
(Shi) Chang Pu	24,40	—
Ku Shen	25,00	—
Xiang Fu	26,22	—
Tian Hua Fen	26,35	—
Niu Bang Zi	26,77	—
Du Huo	27,93	—
Fang Feng	29,32	—
Xie Bai	29,43	—
Shan Yao	30,35	—
Ju Hua	30,35	—
Lai Fu Zi	31,11	—
Ji Li	31,23	—
Dang Gui	31,52	—
Mu Dan Pi	32,00	—
Gui Zhi	32,39	—
Sheng Jiang	32,72	—
Zhi Ke	33,37	—
Mang Xiao	33,84	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Qin Jiao	35,16	—
Zi Su Zi	35,20	—
E Zhu	36,63	—
Cang Er Zi	37,07	—
San Qi	37,47	—
Ba Ji Tian	37,70	—
Jin Yin Hua	39,22	—
Pu Gong Ying	39,32	—
Gan Cao	39,35	—
Wu Yao	39,36	—
Dong Gua Zi	39,53	—
Chen Pi	39,58	—
Sha Shen (Bei)	39,70	—
Lian Zi	40,05	—
Jiang Huang	40,84	—
Shan Yu Rou	40,98	—
Wu Wei Zi	41,69	—
Bai Bian Dou	41,69	—
Yan Hu Suo	41,74	—
Fu Zi	42,19	—
Bai Xian Pi	42,87	—
Zhe Bei Mu	43,93	—
Yi Mu Cao	44,99	—
(Bai) Dou Kou	45,09	—
Chai Hu	45,71	—
Chuan Lian Zi	46,33	—
Qiang Huo	46,79	—
Long Dan (Cao)	46,97	—
Sha Ren	47,25	—
Lian Qiao	47,98	—
Chuan Xiong	47,99	—
Tu Fu Ling	48,02	—
Xian He Cao	48,75	—
Bai Shao Yao	48,85	—
Mai Men Dong	48,90	—
Huang Bo	49,32	—
Ban Zhi Lian	49,52	—

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
62760	62760	0,00	12,43
62759	62759	0,00	10,74

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	(Ku) Xing Ren
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	50290-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 240 Spektren aus insgesamt 241 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9797 Spektren aus insgesamt 241 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	G029H0708125	2
Phytocomm	(Ku) Xing Ren	g029h0708322	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

- 847 Spektren von 13 *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 *(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	19 240
Typ B	0	120	0	9797
Typ C	0	0	10	847

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 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9281 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8250 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe (*Ku*) *Xing Ren* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Hua Shi	59,61	–

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
62509	62509	0,00	61,22
62768	62768	0,00	59,66
62767	62767	0,00	59,61
62510	62510	0,00	61,23
62393	62393	0,00	61,93
62394	62394	0,00	61,97

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	(Sheng) Di Huang
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60005-2020-11-25
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	2	0	5

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	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 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe (*Sheng*) *Di Huang*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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*) *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	G211H0532822	62311 [†]	20
PhytoComm	(Sheng) Di Huang	G211H0532822	62312 [†]	20
PhytoComm	(Sheng) Di Huang	G211H0532921	62749 [†]	20
PhytoComm	(Sheng) Di Huang	G211H0532921	62750 [†]	20

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 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	(Sheng) Di Huang	g211h053221	1
Phytocomm	(Sheng) Di Huang	g211h0532121	1
Phytocomm	(Sheng) Di Huang	G211H0532521	4
PhytoComm	(Sheng) Di Huang	G211H0532621	1
	(Sheng) Di Huang	g211h0532323	1

- 849 Spektren von 13 *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 (*Sheng*) *Di Huang* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit (*Sheng*) *Di Huang* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	19 320
Typ B	0	80	0	9837
Typ C	1	2	6	848

Die Substanz/Substanzgruppe (*Sheng*) *Di Huang* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem 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 % (> 99,9632 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9282 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,9690 % (> 99,3816 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe (*Sheng*) *Di Huang* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yu Xing Cao	9,38	—
Wu Jia Pi	20,61	—
Pu Gong Ying	24,82	—
Shu Di (Huang)	25,64	—
Ai Ye	29,97	—
Sha Ren	30,78	—
Jing Jie	35,86	—
Dan Zhu Ye	39,81	—
Sang Bai Pi	40,88	—
Guang Huo Xiang	40,97	—
Jue Ming Zi	43,75	—
Hua Shi	45,54	—
Ge Gen	48,26	—

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
62312	62312	0,00	9,57
62749	62749	0,00	11,63
62311	62311	0,00	9,38
62750	62750	0,00	11,92

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	(Shi) Chang Pu
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60426-2020-11-25
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	1	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	G006H0544821	62399	40	beim Lieferant
PhytoComm	(Shi) Chang Pu	G006H0544821	62400	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *(Shi) Chang Pu*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *(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	G006H0544821	62399 [†]	20
PhytoComm	(Shi) Chang Pu	G006H0544821	62400 [†]	20

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *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.

- 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	G006HS2700N1	1
Phytocomm	(Shi) Chang Pu	G006H0544322	1
Phytocomm	(Shi) Chang Pu	g006h0544023	1

- 852 Spektren von 13 *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 (*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	80	0	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	1	1	4	851

Die Substanz/Substanzgruppe (*Shi*) *Chang Pu* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,5349 % (> 98,9480 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe (*Shi*) *Chang Pu* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Xiang Fu	9,10	—
Du Huo	11,96	—
Qing Pi	16,15	—
Dang Gui	17,74	—
Bai Mao Gen	18,52	—
Wu Yao	19,20	—
Tian Hua Fen	19,27	—
Gua Lou	19,85	—
Sang Zhi	19,90	—
Mu Dan Pi	21,65	—
Di Gu Pi	22,21	—
Fang Feng	22,84	—
Ju Hua	22,91	—
(Huai) Niu Xi	22,95	—
Huang Qi	24,12	—
Shan Yao	25,73	—
Gui Zhi	26,06	—
Ji Li	26,71	—
Jiang Huang	26,79	—
Sha Ren	27,28	—
Chen Pi	27,58	—
Xie Bai	28,57	—
(Bai) Dou Kou	28,99	—
Xian He Cao	29,34	—
Yan Hu Suo	29,52	—
Fu Zi	29,98	—
Ku Shen	30,46	—
Jie Geng	30,61	—
Pu Gong Ying	31,68	—
Zhi Ke	31,71	—
Ba Ji Tian	31,82	—
E Zhu	32,22	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Cang Er Zi	32,28	—
Niu Bang Zi	33,06	—
Chi Shao (Yao)	33,11	—
Mang Xiao	33,83	—
Yi Mu Cao	34,22	—
Zi Su Zi	34,49	—
Qiang Huo	34,59	—
Xin Yi	36,39	—
Gu Sui Bu	36,69	—
Huang Lian	36,78	—
Wu Wei Zi	37,12	—
He Huan Pi	37,27	—
Huang Bo	37,33	—
Sha Shen (Bei)	37,36	—
Yu Jin	37,39	—
Chuan Lian Zi	37,95	—
Wu Zhu Yu	38,93	—
Sheng Jiang	39,26	—
Qin Jiao	39,29	—
Sang Ye	39,56	—
Mao Dong Qing	39,95	—
Bai Zhu	40,09	—
Xu Duan	40,61	—
Lai Fu Zi	41,22	—
Yuan Zhi	41,46	—
He Shou Wu	42,23	—
Nü Zhen Zi	43,06	—
Du Zhong	43,23	—
Jin Yin Hua	43,60	—
Tu Fu Ling	43,64	—
Hong Jing Tian	44,27	—
Sang Ji Sheng	45,10	—
Ge Gen	45,60	—
Gan Cao	46,40	—
Zi Hua Di Ding	46,57	—
Sang Bai Pi	46,78	—
Bai Xian Pi	46,94	—
Lian Zi	47,00	—
Dan Dou Chi	47,36	—
Dong Gua Zi	48,08	—
Yin Chen Hao	48,23	—
Hu Zhang	48,29	—
Dan Shen	48,44	—
Xi Xian Cao	48,68	—
Ye Jiao Teng	49,44	—
San Qi	49,66	—

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
62399	62399	0,00	10,03
62400	62400	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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ai Ye
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	10002258-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	G033H0613421	1
Phytocomm	Ai Ye	G033H0613022	1
PhytoComm	Ai Ye	G033H0613021	1

- 854 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	0	0	3	854

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8280 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz 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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ai Ye* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Jue Ming Zi	15,64	—
Shu Di (Huang)	19,50	—
Guang Huo Xiang	19,60	—
Yu Xing Cao	24,55	—
Pu Gong Ying	28,39	—
(Sheng) Di Huang	34,47	—
Hua Shi	44,55	—
Wu Mei	45,57	—
Xuan Shen	45,61	—
Jin Qian Cao	47,37	—

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
62771	62771	0,00	15,64
62772	62772	0,00	16,04

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 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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ba Ji Tian
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60138-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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.
- 857 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 519 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	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	0	0	0	857

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8345 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ba Ji Tian* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ji Li	13,86	—
Dang Gui	13,93	—
Sang Zhi	14,26	—
(Huai) Niu Xi	15,01	—
Jie Geng	16,97	—
Bai Mao Gen	17,44	—
Di Gu Pi	18,07	—
Chuan Lian Zi	18,62	—
Fang Feng	18,86	—
Xie Bai	20,23	—
Chen Pi	21,03	—
Du Huo	21,23	—
E Zhu	21,32	—
Long Dan (Cao)	21,40	—
Mu Dan Pi	23,05	—
Sheng Jiang	23,98	—
Huang Qi	24,04	—
Lai Fu Zi	24,23	—
San Qi	25,17	—
Gui Zhi	25,63	—
Mang Xiao	26,71	—
Tian Hua Fen	26,90	—
Bai Zhu	27,43	—
Zi Su Zi	29,41	—
Ju Hua	30,17	—
Jiang Huang	30,34	—
Sha Shen (Bei)	30,36	—
Qing Pi	30,86	—
Yan Hu Suo	30,94	—
Yuan Zhi	31,16	—
(Shi) Chang Pu	31,61	—
Mai Men Dong	31,63	—
Shan Yao	32,24	—
He Huan Pi	32,27	—
Bai Bian Dou	32,40	—
Xiang Fu	32,49	—
Mai Ya	33,28	—
Xian He Cao	34,09	—
Qin Jiao	34,66	—
Wu Yao	34,97	—
Da Zao	35,93	—
Gua Lou	37,26	—
Niu Bang Zi	37,48	—
Sha Ren	38,15	—
Cang Er Zi	38,46	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
(Bai) Dou Kou	38,86	—
Lian Zi	41,72	—
Zhu Ling	42,07	—
Wang Bu Liu Xing	42,60	—
Zhi Ke	43,35	—
Chi Shao (Yao)	43,39	—
Ku Shen	44,11	—
Yu Jin	44,15	—
Rou Gui	44,85	—
Bai Xian Pi	45,06	—
Fu Ling	45,31	—
Bai He	45,42	—
Jin Yin Hua	45,44	—
Qiang Huo	46,43	—
Dong Gua Zi	46,73	—
Bai Shao Yao	47,51	—
Wu Wei Zi	48,27	—
Sang Ji Sheng	48,40	—
Huang Lian	48,68	—
Gu Sui Bu	48,68	—
Ban Zhi Lian	49,48	—
Du Zhong	49,55	—
Tu Fu Ling	50,04	—

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
62407	62407	0,00	13,93
62408	62408	0,00	13,86

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Bai Bian Dou
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60204-2020-11-25
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	1	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	G093H0510821	62527	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bai Bian Dou	G093H0510821	62528	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bai Bian Dou*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 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	G093H0510821	62527 [†]	20
PhytoComm	Bai Bian Dou	G093H0510821	62528 [†]	20

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 855 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 517 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	0	0	2	855

Die Substanz/Substanzgruppe *Bai Bian Dou* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8302 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz 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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Bai Bian Dou* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zi Su Zi	15,38	—
Cang Er Zi	15,81	—
San Qi	21,23	—
Xie Bai	21,57	—
Lai Fu Zi	27,47	—
Mang Xiao	27,78	—
E Zhu	28,75	—
Ji Li	29,38	—
Shan Yao	29,50	—
Jiang Huang	31,21	—
Wang Bu Liu Xing	32,27	—
Dong Gua Zi	32,54	—
Niu Bang Zi	32,62	—
Di Gu Pi	33,07	—
Sang Zhi	33,30	—
Sheng Jiang	33,64	—
Chen Pi	34,76	—
Gui Zhi	34,88	—
Jie Geng	36,29	—
Ba Ji Tian	36,47	—
Long Dan (Cao)	38,23	—
Chuan Lian Zi	38,25	—
Yan Hu Suo	38,95	—
Tian Hua Fen	39,75	—
Sha Shen (Bei)	40,62	—
Fang Feng	41,98	—
(Huai) Niu Xi	42,14	—
Sha Ren	42,27	—
Bai Zhu	42,97	—
Mai Men Dong	43,00	—
Bai Xian Pi	43,16	—
Du Huo	44,11	—
Ku Shen	44,55	—
Xiang Fu	44,69	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Huang Qi	44,73	—
Gua Lou	45,43	—
Qing Pi	45,53	—
(Bai) Dou Kou	45,92	—
Fu Ling	46,44	—
Qiang Huo	46,52	—
Dang Gui	47,05	—
Mu Dan Pi	47,85	—
He Huan Pi	48,04	—
(Shi) Chang Pu	49,17	—
Yuan Zhi	49,24	—
Wu Wei Zi	49,37	—
Lian Zi	49,75	—

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
62527	62527	0,00	15,38
62528	62528	0,00	15,81

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Bai He**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 25.11.2020
Berichtsnummer 60093-2020-11-25
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	1	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	G139H0607921	62739	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bai He	G139H0607921	62740	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bai He*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bai He*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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	G139H0607921	62739†	20
PhytoComm	Bai He	G139H0607921	62740†	20

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 852 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	19 400
Typ B	0	39	1	9877
Typ C	0	0	5	852

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	97,5000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8263 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Bai He* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chuan Lian Zi	9,35	—
Mai Men Dong	14,71	—
Mai Ya	15,00	—
Jie Geng	16,41	—
San Qi	17,16	—
Da Zao	17,53	—
Di Gu Pi	17,94	—
Sheng Jiang	19,24	—
Lai Fu Zi	21,46	—
Long Dan (Cao)	22,49	—
Dang Gui	23,28	—
Mang Xiao	23,84	—
Sang Zhi	24,38	—
Bai Zhu	26,42	—
Bai Bian Dou	26,60	—
Tian Hua Fen	27,31	—
E Zhu	27,88	—
Mu Dan Pi	30,04	—
Du Huo	30,10	—
Ba Ji Tian	31,33	—
Qin Jiao	34,07	—
Yan Hu Suo	34,35	—
Zhu Ling	36,23	—
Ban Zhi Lian	37,69	—
Huang Qi	38,73	—
Ji Li	39,17	—
Cang Er Zi	39,19	—
Rou Gui	39,21	—
Shan Yao	39,25	—
Yi Yi Ren	39,59	—
Zi Su Zi	39,83	—
Jiang Huang	39,94	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Xie Bai	42,23	—
Qing Pi	42,42	—
(Huai) Niu Xi	42,76	—
Fu Ling	43,10	—
Gui Zhi	43,41	—
Fang Feng	44,36	—
Lian Zi	44,57	—
Tian Men Dong	45,89	—
Ma Huang Gen	45,90	—
Bai Xian Pi	48,05	—
Tu Fu Ling	48,35	—
(Shi) Chang Pu	48,76	—
Sha Shen (Bei)	49,10	—
Chen Pi	49,38	—

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
62739	62739	0,00	9,40
62740	62740	0,00	9,35

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Bai Hua She She Cao**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 25.11.2020
Berichtsnummer 60039-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *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.

- 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

- 850 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 517 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	0	0	7	850

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8255 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz 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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Bai Hua She She Cao* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Han Lian Cao	9,57	—
Xia Ku Cao	12,91	—
Hu Zhang	14,96	—
Zhi Shi	16,19	—
Sang Ye	16,95	—
Xi Xian Cao	17,43	—
Pu Gong Ying	21,41	—
Jiang Huang	22,97	—
Huang Lian	24,37	—
Xin Yi	25,02	—
Tu Fu Ling	25,50	—
Sha Ren	25,96	—
Shan Yao	28,30	—
Yi Mu Cao	29,11	—
He Huan Pi	29,83	—
Nü Zhen Zi	30,07	—
Rou Cong Rong	30,61	—
Fu Zi	30,66	—
Huang Bo	31,44	—
Gui Zhi	31,63	—
Qiang Huo	31,68	—
Gu Sui Bu	34,96	—
Sang Ji Sheng	35,29	—
Dan Zhu Ye	35,70	—
Gou Teng	36,90	—
Du Zhong	45,19	—
Wu Yao	45,48	—
Qing Pi	45,52	—
Xu Duan	46,37	—
Ju Hua	47,66	—
Sang Bai Pi	47,88	—
Chen Pi	48,66	—
Wu Zhu Yu	49,26	—

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
62575	62575	0,00	9,57
62576	62576	0,00	10,93

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Bai Mao Gen
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60654-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 855 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 518 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	4	0	2	851

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,6554 % (> 99,0705 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz 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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Bai Mao Gen* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Huang Qi	15,02	—
Sang Zhi	15,66	—
Dang Gui	16,12	—
Bai Zhu	17,09	—
(Huai) Niu Xi	17,21	—
Jie Geng	17,36	—
Ba Ji Tian	20,01	—
Du Huo	20,41	—
Fang Feng	20,68	—
Yuan Zhi	20,70	—
Mu Dan Pi	21,26	—
Tian Hua Fen	23,33	—
Di Gu Pi	24,47	—
Ju Hua	26,45	—
Ji Li	26,86	—
Gua Lou	27,19	—
Qing Pi	28,33	—
(Shi) Chang Pu	28,61	—
Chi Shao (Yao)	29,91	—
Xiang Fu	30,05	—
Chen Pi	30,99	—
Xie Bai	31,01	—
E Zhu	31,49	—
Mang Xiao	32,03	—
Qin Jiao	33,74	—
Lai Fu Zi	34,43	—
Mai Men Dong	35,11	—
Chuan Lian Zi	35,66	—
Zhi Ke	36,06	—
Shan Yao	36,43	—
Wu Yao	36,47	—
Gui Zhi	36,82	—
Sheng Jiang	37,76	—
Ku Shen	37,99	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Long Dan (Cao)	38,16	—
San Qi	40,06	—
Sha Shen (Bei)	40,43	—
Zi Su Zi	40,46	—
Da Zao	43,58	—
He Huan Pi	43,74	—
Lian Zi	44,15	—
Jiang Huang	44,15	—
Jin Yin Hua	44,56	—
Xian He Cao	44,77	—
Long Yan Rou	45,12	—
Mai Ya	45,77	—
Niu Bang Zi	45,87	—
Yan Hu Suo	46,45	—
Gu Sui Bu	46,61	—
Cang Er Zi	46,65	—
Ban Zhi Lian	46,99	—
Sha Ren	47,35	—
Bai Xian Pi	47,42	—
Bai Shao Yao	47,93	—
Bai Bian Dou	48,40	—
Tu Fu Ling	49,04	—
Pu Gong Ying	49,38	—
Wu Wei Zi	49,51	—

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
62538	62538	0,00	15,02
62537	62537	0,00	15,12

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Bai Shao Yao
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60007-2020-11-25
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	3	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	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 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 200 Spektren von 5 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bai Shao Yao*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 280 Spektren aus insgesamt 241 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 159 Spektren von 6 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
fortgesetzt auf folgender Seite				

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
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

- 9758 Spektren aus insgesamt 241 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	G179H0502322	1
Phytocomm	Bai Shao Yao	G179H0502121	1
Phytocomm	Bai Shao Yao	g179h0502322	1
Phytocomm	Bai Shao Yao	g17h0502323	1
Phytocomm	Bai Shao Yao	G179H0502521	5
PhytoComm	Bai Shao Yao	1214401	1
PhytoComm	Bai Shao Yao	G179H0502322	1

- 846 Spektren von 13 *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 Shao Yao* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Bai Shao Yao* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem 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	200	0	19 280
Typ B	2	159	0	9756
Typ C	1	0	11	845

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 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 97,0000 %)
Typ B	99,9895 % (> 99,9535 %)	100,0000 % (> 96,2264 %)
Typ C	99,5349 % (> 98,9473 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Bai Shao Yao* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tai Zi Shen	5,98	—
Ye Jiao Teng	7,24	—
Pi Pa Ye	7,96	—
Di Gu Pi	8,07	—
Gua Lou	8,21	—
He Huan Pi	8,23	—
Zhe Bei Mu	8,28	—
Yuan Zhi	9,55	—
Shen Qu	9,69	—
Ji Li	10,12	—
Zhu Ru	10,23	—
Ban Xia (Jiang)	10,27	—
Shan Yao	10,31	—
Fu Xiao Mai	10,92	—
Ci Wu Jia	11,00	—
Fo Shou	11,89	—
Bai Zi Ren	12,18	—
Tao Ren	12,46	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sheng Jiang	12,63	—
Tian Hua Fen	12,78	—
Rou Gui	12,81	—
Gui Zhi	13,25	—
Ji Xue Teng	14,01	—
Dang Shen	14,04	—
Chuan Xiong	14,18	—
Yi Yi Ren	14,51	—
Lian Qiao	14,69	—
Fu Ling	15,28	—
Gou Teng	15,74	—
Huo Ma Ren	15,87	—
Lian Zi	15,87	—
Chen Pi	16,64	—
Ling Zhi	18,24	—
San Qi	18,45	—
Dang Gui Wei	18,63	—
Ren Dong Teng	18,73	—
Da Zao	19,04	—
Long Yan Rou	19,63	—
Shan Yu Rou	19,65	—
Tian Men Dong	19,65	—
Fu Zi	20,72	—
Jin Yin Hua	21,98	—
Bai Xian Pi	21,99	—
Yu Zhu	22,34	—
Dang Gui	22,79	—
Zhi Mu	23,35	—
Zhi Ke	24,26	—
Jiao Gu Lan	24,29	—
Yan Hu Suo	24,81	—
Cang Zhu	24,92	—
Tu Fu Ling	25,02	—
Fu Shen	25,42	—
Ma Huang Gen	25,49	—
Huang Qin	26,59	—
Yu Jin	27,10	—
Hou Po	27,22	—
Ma Huang	27,45	—
Wu Wei Zi	27,50	—
Dan Shen	30,65	—
Che Qian Zi	30,73	—
Yin Yang Huo	31,79	—
Gou Qi Zi	31,82	—
Mao Dong Qing	31,97	—
Dan Dou Chi	32,08	—
Suan Zao Ren	32,66	—
Bai Zhu	35,76	—
Mai Men Dong	36,39	—
Chai Hu	37,22	—
Mu Dan Pi	38,45	—
Hong Jing Tian	39,23	—
Gan Cao	39,47	—
Jie Geng	39,82	—
Qiang Huo	41,81	—
Sang Zhi	42,63	—
Mang Xiao	42,82	—
Chuang Mu Xiang	44,39	—
Qing Pi	44,96	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Huang Lian	45,67	—
Chi Shao (Yao)	48,15	—

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
62436	62436	0,00	7,96
62601	62601	0,00	10,02
62602	62602	0,00	10,12
62435	62435	0,00	8,50
62275	62275	0,00	5,98

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Bai Xian Pi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60208-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 856 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 518 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	155	5	19 316
Typ B	6	80	0	9831
Typ C	1	0	1	855

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	99,9684 % (> 99,9499 %)	96,8750 % (> 95,0000 %)
Typ B	99,9288 % (> 99,8929 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,9225 % (> 99,3408 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Bai Xian Pi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dan Dou Chi	3,44	—
Ye Jiao Teng	5,89	—
Tu Fu Ling	6,29	—
Ling Zhi	6,98	—
Mao Dong Qing	8,28	—
Yin Yang Huo	8,52	—
Yu Jin	9,36	—
Ren Dong Teng	9,75	—
Lian Zi	11,38	—
Hou Po	11,42	—
Yuan Zhi	12,88	—
Qiang Huo	13,29	—
Shen Qu	13,31	—
Che Qian Zi	14,19	—
Rou Gui	14,32	—
Ji Xue Teng	14,42	—
Chai Hu	14,85	—
He Huan Pi	17,69	—
Dan Shen	17,72	—
Gou Teng	17,72	—
Ma Huang Gen	19,22	—
Ji Li	19,47	—
Yan Hu Suo	19,87	—
Shan Yao	20,09	—
Du Zhong	20,16	—
Lian Qiao	20,83	—
Huo Ma Ren	20,96	—
Chen Pi	21,13	—
Jiao Gu Lan	21,33	—
Pi Pa Ye	21,36	—
Sheng Jiang	21,94	—
Jin Yin Hua	21,95	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chuan Xiong	22,21	—
Zhi Ke	22,74	—
Gui Zhi	23,44	—
Ma Huang	23,63	—
Bai Shao Yao	23,84	—
Mu Dan Pi	24,60	—
Qing Pi	25,03	—
Di Gu Pi	25,28	—
Fu Zi	25,70	—
Yi Yi Ren	25,82	—
Zi Hua Di Ding	26,16	—
Hong Jing Tian	26,47	—
Gua Lou	26,95	—
Tao Ren	27,17	—
Fu Ling	27,71	—
Huang Lian	28,08	—
Tian Hua Fen	28,16	—
Zhe Bei Mu	28,70	—
Wu Wei Zi	29,81	—
Tai Zi Shen	29,84	—
Cang Zhu	30,80	—
Fo Shou	31,13	—
Long Yan Rou	31,67	—
Ci Wu Jia	32,15	—
Fu Shen	32,45	—
Ban Zhi Lian	32,57	—
Gou Qi Zi	33,27	—
Da Zao	34,76	—
Ban Xia (Jiang)	35,27	—
Tian Men Dong	35,90	—
Huang Bai	36,28	—
Bai Zi Ren	36,37	—
Fu Xiao Mai	36,40	—
Mang Xiao	37,72	—
Sang Zhi	38,07	—
Yu Zhu	38,50	—
Suan Zao Ren	39,40	—
Dang Shen	39,92	—
Zhu Ru	40,95	—
Jie Geng	41,86	—
San Qi	42,24	—
Dang Gui Wei	42,75	—
Chi Shao (Yao)	43,04	—
Huang Qin	43,10	—
Wang Bu Liu Xing	43,38	—
Chuan Lian Zi	43,95	—
Pu Gong Ying	43,97	—
Chuang Mu Xiang	45,41	—
Dang Gui	45,54	—
Zi Su Zi	46,60	—
Shan Yu Rou	46,69	—
Bai Zhu	46,70	—
Bai Bian Dou	46,87	—
Cang Er Zi	49,58	—

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
62285	62285	0,00	3,44
62286	62286	0,00	3,53
62450	62450	0,00	4,37
62449	62449	0,00	4,61

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Bai Zhu
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60015-2020-11-25
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	3	0	3

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	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 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bai Zhu*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 19 240 Spektren aus insgesamt 241 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 120 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bai 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	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

- 9797 Spektren aus insgesamt 241 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

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

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

- 849 Spektren von 13 *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 Zhu* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Bai Zhu* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	4	240	0	19 236
Typ B	8	116	4	9789
Typ C	2	1	7	847

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

Die Substanz/Substanzgruppe *Bai 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	99,9842 % (> 99,9657 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	99,9367 % (> 99,9008 %)	96,6667 % (> 94,1667 %)
Typ C	99,7158 % (> 99,1284 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Bai Zhu* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Jie Geng	3,28	—
Jiao Gu Lan	8,79	—
Jin Yin Hua	9,90	—
Mu Dan Pi	11,53	—
Hong Jing Tian	12,00	—
Shan Yu Rou	13,15	—
Huang Qi	13,15	—
Shan Yao	13,45	—
Di Gu Pi	14,14	—
Chuan Xiong	14,40	—
Zhi Ke	15,21	—
Sang Zhi	16,46	—
Dan Shen	16,76	—
Gou Qi Zi	17,27	—
Chen Pi	17,32	—
Cang Zhu	17,76	—
Zi Hua Di Ding	18,03	—
Wu Wei Zi	18,34	—
Gua Lou	18,37	—
Yuan Zhi	18,48	—
Chuang Mu Xiang	19,14	—
Pi Pa Ye	19,61	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Lian Qiao	19,65	—
Suan Zao Ren	19,90	—
Gan Cao	21,13	—
Qing Pi	21,18	—
Chai Hu	21,24	—
Tian Hua Fen	22,28	—
Yu Zhu	22,44	—
Ren Dong Teng	22,49	—
Hou Po	22,55	—
Dang Shen	22,79	—
Hong Hua	22,84	—
Ji Li	22,88	—
Qin Jiao	22,94	—
Chi Shao (Yao)	23,80	—
Mao Dong Qing	24,23	—
Bai Mao Gen	24,52	—
Lian Zi	24,55	—
Zhe Bei Mu	25,22	—
Ma Huang	25,99	—
Chuan Lian Zi	26,05	—
Yan Hu Suo	26,11	—
Cang Er Zi	26,33	—
Ye Jiao Teng	26,33	—
Mai Men Dong	26,33	—
Sheng Jiang	26,77	—
Bai Xian Pi	26,87	—
Fu Zi	27,00	—
Yin Yang Huo	27,04	—
Bai Shao Yao	27,06	—
Long Yan Rou	27,24	—
(Huai) Niu Xi	27,62	—
Qiang Huo	27,72	—
Dang Gui Wei	27,91	—
Du Huo	28,16	—
Huang Bai	28,35	—
Shen Qu	28,99	—
San Qi	29,22	—
Huang Qin	29,33	—
Tai Zi Shen	29,46	—
Lai Fu Zi	29,64	—
Dan Dou Chi	29,67	—
He Huan Pi	30,22	—
Tu Fu Ling	30,79	—
Dang Gui	31,07	—
Rou Gui	31,11	—
Ji Xue Teng	31,20	—
Bai Zi Ren	31,66	—
Sang Ye	32,10	—
Mang Xiao	32,14	—
Ba Ji Tian	32,80	—
Du Zhong	33,04	—
Tian Men Dong	33,13	—
Gou Teng	33,84	—
Tao Ren	34,01	—
Huang Lian	34,80	—
Bai He	34,85	—
Ban Zhi Lian	35,16	—
Ling Zhi	35,37	—
Xiang Fu	35,56	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fu Ling	35,91	—
E Zhu	36,88	—
Da Zao	37,11	—
Ci Wu Jia	37,67	—
Gui Zhi	37,95	—
Yu Jin	38,60	—
Che Qian Zi	38,64	—
Huo Ma Ren	38,89	—
Yi Yi Ren	39,76	—
Ma Huang Gen	40,14	—
Fang Feng	40,76	—
Niu Bang Zi	40,99	—
Fo Shou	41,22	—
(Shi) Chang Pu	41,30	—
Sha Shen (Bei)	42,21	—
Mai Ya	42,24	—
Bai Bian Dou	42,91	—
Pu Gong Ying	42,96	—
Zi Su Zi	43,33	—
Xie Bai	43,36	—
Zhi Mu	44,01	—
Ku Shen	45,64	—
Wu Yao	46,60	—
Wu Mei	46,96	—
Zhu Ru	47,75	—
Fu Shen	49,04	—

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	4,78
62220	62220	0,00	3,99
62652	62652	0,00	8,79
62386	62386	0,00	4,98
62651	62651	0,00	9,12
62219	62219	0,00	3,28

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Bai Zi Ren
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60197-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	g052f110315	1
Phytocomm	Bai Zi Ren	g952f110315	1
Phytocomm	Bai Zi Ren	G052HS187	2

- 853 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	0	0	4	853

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8269 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz 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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Bai Zi Ren* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Lian Zi	6,05	—
Ji Li	7,76	—
Bai Shao Yao	10,34	—
Ling Zhi	10,47	—
Shen Qu	11,24	—
He Huan Pi	11,44	—
Huo Ma Ren	11,67	—
Tai Zi Shen	12,76	—
Di Gu Pi	12,86	—
Sheng Jiang	13,11	—
Yuan Zhi	14,16	—
Ci Wu Jia	14,53	—
Gua Lou	14,67	—
Shan Yao	14,77	—
Gui Zhi	14,82	—
Fu Xiao Mai	15,07	—
Zhu Ru	15,53	—
Tian Hua Fen	15,65	—
Pi Pa Ye	15,87	—
Zhe Bei Mu	15,91	—
Ren Dong Teng	16,26	—
Tao Ren	16,37	—
San Qi	17,05	—
Dang Shen	17,33	—
Ye Jiao Teng	17,33	—
Tu Fu Ling	17,37	—
Fu Ling	17,37	—
Bai Xian Pi	17,57	—
Chen Pi	17,97	—
Chuan Xiong	18,01	—
Yi Yi Ren	18,83	—
Lian Qiao	19,29	—
Tian Men Dong	19,62	—
Rou Gui	19,73	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gou Teng	20,65	—
Dang Gui Wei	21,56	—
Yu Jin	21,88	—
Fo Shou	22,58	—
Mao Dong Qing	22,81	—
Suan Zao Ren	23,21	—
Yu Zhu	23,53	—
Fu Zi	24,13	—
Cang Zhu	24,24	—
Ban Xia (Jiang)	24,59	—
Jiao Gu Lan	24,85	—
Dan Shen	25,28	—
Ji Xue Teng	25,57	—
Chai Hu	26,17	—
Dan Dou Chi	26,41	—
Hou Po	27,12	—
Da Zao	27,12	—
Ma Huang Gen	27,15	—
Long Yan Rou	27,19	—
Dang Gui	27,28	—
Shan Yu Rou	28,55	—
Zhi Mu	29,15	—
Zhi Ke	29,32	—
Che Qian Zi	30,69	—
Jin Yin Hua	30,81	—
Hong Jing Tian	32,05	—
Yan Hu Suo	32,27	—
Gou Qi Zi	33,70	—
Yin Yang Huo	33,82	—
Ma Huang	35,04	—
Wu Wei Zi	35,41	—
Fu Shen	36,07	—
Qiang Huo	38,63	—
Huang Qin	39,41	—
Mu Dan Pi	40,74	—
Mang Xiao	42,72	—
Bai Zhu	42,76	—
Chuang Mu Xiang	43,35	—
Jie Geng	43,91	—
Qing Pi	44,33	—
Chuan Lian Zi	44,69	—
Sang Zhi	46,22	—
Du Zhong	46,39	—
Huang Lian	47,29	—

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
62659	62659	0,00	6,30
62660	62660	0,00	6,05

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ban Xia (Jiang)
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60019-2020-11-25
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)	1	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)	G191HS090SH1	62599	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ban Xia (Jiang)	G191HS090SH1	62600	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ban Xia (Jiang)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 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)	G191HS090SH1	62599 [†]	20
PhytoComm	Ban Xia (Jiang)	G191HS090SH1	62600 [†]	20

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 855 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 517 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	0	80	0	19 400
Typ B	0	39	1	9877
Typ C	0	0	2	855

Die Substanz/Substanzgruppe *Ban Xia (Jiang)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	97,5000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8302 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz 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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ban Xia (Jiang)* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Di Gu Pi	5,95	—
Gui Zhi	7,27	—
Sheng Jiang	7,47	—
Rou Gui	8,54	—
Bai Shao Yao	9,99	—
He Huan Pi	10,00	—
Fu Xiao Mai	10,56	—
Shen Qu	10,91	—
Zhu Ru	11,39	—
Zhe Bei Mu	11,51	—
Ji Xue Teng	12,11	—
Ci Wu Jia	12,46	—
Yi Yi Ren	12,57	—
Tai Zi Shen	12,71	—
Tao Ren	12,78	—
Gou Teng	13,56	—
Fu Ling	14,01	—
Ji Li	15,07	—
Bai Zi Ren	15,22	—
Fo Shou	15,28	—
Ye Jiao Teng	15,78	—
Huo Ma Ren	17,36	—
Lian Zi	17,62	—
Ling Zhi	17,86	—
Gua Lou	18,10	—
Long Yan Rou	18,85	—
Tian Hua Fen	19,10	—
Pi Pa Ye	19,16	—
Da Zao	19,40	—
Bai Xian Pi	19,41	—
Fu Shen	19,42	—
Ma Huang Gen	19,54	—
Yuan Zhi	20,92	—
Tian Men Dong	21,20	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Lian Qiao	22,70	—
Chen Pi	23,10	—
Yan Hu Suo	24,65	—
Shan Yao	25,49	—
Yu Jin	27,15	—
Tu Fu Ling	27,48	—
Dang Shen	27,67	—
Chuan Xiong	28,00	—
Ren Dong Teng	28,43	—
Shan Yu Rou	30,62	—
Jin Yin Hua	30,64	—
Fu Zi	30,72	—
Zhi Ke	31,26	—
Huang Qin	31,32	—
Jiao Gu Lan	32,17	—
Dang Gui Wei	33,19	—
Dan Dou Chi	33,43	—
Dan Shen	33,56	—
Yu Zhu	33,84	—
Yin Yang Huo	36,10	—
Dang Gui	36,18	—
Wu Wei Zi	36,48	—
Hou Po	38,07	—
San Qi	38,09	—
Ma Huang	38,10	—
Cang Zhu	38,88	—
Zhi Mu	40,32	—
Chai Hu	40,55	—
Mao Dong Qing	40,81	—
Mang Xiao	42,04	—
Bai Zhu	44,68	—
Che Qian Zi	46,28	—
Jie Geng	46,53	—
Sang Zhi	47,14	—
Hong Jing Tian	47,18	—
Qiang Huo	47,36	—
Huang Lian	47,63	—
Gou Qi Zi	49,58	—

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	6,09
62600	62600	0,00	5,95

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ban Zhi Lian
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60038-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	G224H0528521	2
Phytocomm	Ban Zhi Lian	G224H0528221	1
PhytoComm	Ban Zhi Lian	G224H0528521	1

- 853 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 517 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 400
Typ B	0	39	1	9877
Typ C	0	0	4	853

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	97,5000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8269 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ban Zhi Lian* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sheng Jiang	15,25	—
Mai Ya	22,86	—
Sang Zhi	23,71	—
Fu Ling	25,16	—
Rou Gui	25,72	—
Mang Xiao	26,73	—
Bai Xian Pi	26,80	—
E Zhu	27,67	—
Di Gu Pi	28,02	—
Mu Dan Pi	28,87	—
Tian Hua Fen	29,72	—
Ji Xue Teng	30,24	—
San Qi	30,46	—
Yan Hu Suo	30,99	—
Chuan Lian Zi	31,50	—
Gui Zhi	31,69	—
Shan Yao	32,56	—
Ji Li	32,70	—
Ling Zhi	32,71	—
Zhu Ling	33,36	—
Gou Teng	33,45	—
Lian Zi	34,01	—
Ye Jiao Teng	34,03	—
Bai He	35,01	—
Jiang Huang	35,16	—
Bai Shao Yao	35,32	—
Long Dan (Cao)	35,62	—
Jie Geng	35,91	—
Dang Gui	36,10	—
Yi Yi Ren	36,28	—
Dan Dou Chi	36,79	—
He Huan Pi	37,04	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Du Huo	37,12	—
Fo Shou	37,72	—
Yuan Zhi	37,91	—
Shen Qu	38,15	—
Zhi Ke	38,70	—
Tu Fu Ling	39,27	—
Tian Men Dong	39,45	—
Mao Dong Qing	39,54	—
(Bai) Dou Kou	39,57	—
Bai Bian Dou	40,24	—
Ren Dong Teng	40,34	—
Du Zhong	40,44	—
Ma Huang Gen	40,49	—
Sha Shen (Bei)	40,66	—
Mai Men Dong	40,98	—
Qin Jiao	41,07	—
Wang Bu Liu Xing	41,70	—
Yu Jin	41,73	—
Da Zao	42,11	—
(Shi) Chang Pu	43,42	—
Qiang Huo	43,56	—
Sha Ren	43,76	—
Wu Wei Zi	43,82	—
Qing Pi	44,51	—
Chen Pi	44,62	—
Zi Su Zi	45,21	—
Bai Zhu	45,66	—
Ba Ji Tian	45,71	—
Huang Lian	46,19	—
Tai Zi Shen	46,45	—
Huang Qi	46,71	—
Zhu Ru	46,81	—
Lai Fu Zi	47,10	—
Fu Shen	47,38	—
Cang Er Zi	47,87	—
Jin Yin Hua	47,88	—
Xie Bai	47,96	—
Xiang Fu	48,00	—
Yin Yang Huo	48,31	—
Chai Hu	48,48	—
Dan Shen	48,99	—
Lian Qiao	49,00	—
(Huai) Niu Xi	49,70	—

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
62753	62753	0,00	15,25
62754	62754	0,00	15,43

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Bu Gu Zhi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60023-2020-11-25
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	1	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	G205H1247822	62487	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bu Gu Zhi	G205H1247822	62488	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bu Gu Zhi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *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	G205H1247822	62487 [†]	20
PhytoComm	Bu Gu Zhi	G205H1247822	62488 [†]	20

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 852 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	80	0	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	0	0	5	852

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8263 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz 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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Bu Gu Zhi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dan Zhu Ye	19,78	—
Sang Bai Pi	20,54	—
Jing Jie	21,05	—
Sha Ren	23,35	—
Tu Si Zi	24,15	—
Yu Xing Cao	24,87	—
Gu Sui Bu	26,40	—
Wu Zhu Yu	28,49	—
Sang Ji Sheng	28,54	—
Gui Zhi	32,64	—
He Huan Pi	32,91	—
Wu Jia Pi	33,39	—
Fu Zi	33,95	—
Mang Xiao	36,54	—
He Shou Wu	37,36	—
Jin Qian Cao	37,81	—
Nü Zhen Zi	38,96	—
Ge Gen	39,19	—
Yin Chen Hao	40,70	—
Yu Jin	43,39	—
Du Zhong	43,62	—
Xian He Cao	43,83	—
(Bai) Dou Kou	44,24	—
Wu Yao	44,66	—
Jiang Huang	45,08	—
Ji Li	45,47	—
(Sheng) Di Huang	47,05	—
Hua Shi	48,10	—
Fang Feng	48,23	—
Chen Pi	48,60	—

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
62488	62488	0,00	19,78
62487	62487	0,00	19,88

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Cang Er Zi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60054-2020-11-25
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	2	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	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 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cang Er Zi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 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	G251H1401821	62503 [†]	20
PhytoComm	Cang Er Zi	G251H1401821	62504 [†]	20
PhytoComm	Cang Er Zi	G251H1401921	62755 [†]	20
PhytoComm	Cang Er Zi	G251H1401921	62756 [†]	20

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	g251h1401021	1
Phytocomm	Cang Er Zi	G251H1401521	1
Phytocomm	Cang Er Zi	G251H1401322	1
PhytoComm	Cang Er Zi	G251H1401322	1

- 853 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	19 320
Typ B	0	80	0	9837
Typ C	1	0	4	852

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:

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem 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 % (> 99,9632 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9282 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,5349 % (> 98,9483 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Cang Er Zi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zi Su Zi	10,04	—
Shan Yao	11,06	—
Bai Bian Dou	14,53	—
E Zhu	16,57	—
Ji Li	18,09	—
Wu Wei Zi	19,53	—
San Qi	19,71	—
Niu Bang Zi	21,17	—
Wang Bu Liu Xing	21,89	—
Wu Mei	22,05	—
Sang Zhi	22,10	—
Chuan Lian Zi	22,35	—
Sha Shen (Bei)	22,39	—
Jiang Huang	22,99	—
Di Gu Pi	23,51	—
Xie Bai	23,52	—
Gui Zhi	23,86	—
Sheng Jiang	24,52	—
Jin Yin Hua	24,56	—
Yan Hu Suo	25,71	—
Ba Ji Tian	26,48	—
Qing Pi	27,55	—
Lai Fu Zi	27,58	—
Mang Xiao	27,77	—
Xiang Fu	27,86	—
Yi Mu Cao	28,48	—
Qiang Huo	28,80	—
Ku Shen	29,50	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tian Hua Fen	29,80	—
Zhi Ke	29,81	—
Chen Pi	29,82	—
Sha Ren	30,01	—
Jie Geng	30,02	—
(Bai) Dou Kou	30,89	—
(Huai) Niu Xi	30,90	—
Shan Yu Rou	31,46	—
Gua Lou	31,49	—
Jiao Gu Lan	31,81	—
Mao Dong Qing	31,99	—
Fang Feng	32,30	—
Huang Bai	32,30	—
Hou Po	32,66	—
Du Zhong	32,77	—
Lian Qiao	32,84	—
Sang Ye	34,70	—
Zi Hua Di Ding	34,79	—
Zhi Zi	34,84	—
Du Huo	35,08	—
Dang Gui	35,09	—
Gan Cao	35,39	—
(Shi) Chang Pu	35,50	—
Suan Zao Ren	35,82	—
Xi Xian Cao	35,91	—
Long Dan (Cao)	36,01	—
Pu Gong Ying	36,16	—
Mu Dan Pi	36,42	—
Fu Zi	36,78	—
Chuan Xiong	37,04	—
Dan Dou Chi	37,11	—
Hong Hua	38,19	—
He Huan Pi	38,22	—
Tu Fu Ling	38,47	—
Chi Shao (Yao)	38,61	—
Dong Gua Zi	39,02	—
Huang Qi	39,03	—
Yuan Zhi	39,46	—
Dan Shen	39,50	—
Shen Qu	39,97	—
Bai Mao Gen	40,04	—
Ye Jiao Teng	40,08	—
Ren Dong Teng	40,27	—
Zhe Bei Mu	40,99	—
Nü Zhen Zi	41,09	—
Hong Jing Tian	41,27	—
Xin Yi	41,28	—
Fu Ling	42,07	—
Wu Yao	42,13	—
Huang Lian	42,20	—
Cang Zhu	42,66	—
Mai Men Dong	42,86	—
Bai Xian Pi	42,95	—
Bai Zhu	43,01	—
Lian Zi	43,14	—
Gou Qi Zi	43,15	—
Yin Yang Huo	44,11	—
Mai Ya	44,45	—
Yu Jin	44,52	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Da Zao	44,56	—
Xian He Cao	44,94	—
Ling Zhi	46,51	—
Chai Hu	46,53	—
Huang Bo	46,59	—
Zhu Ling	48,60	—
Qin Jiao	49,93	—

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	10,77
62503	62503	0,00	11,06
62756	62756	0,00	10,04
62504	62504	0,00	11,08

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Cang Zhu**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 25.11.2020
Berichtsnummer 60160-2020-11-25
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	1	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	G042HS301SG1	62653	40	beim Lieferant
PhytoComm	Cang Zhu	G042HS301SG1	62654	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cang Zhu*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cang Zhu*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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	G042HS301SG1	62653 [†]	20
PhytoComm	Cang Zhu	G042HS301SG1	62654 [†]	20

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 856 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 518 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	0	0	1	856

Die Substanz/Substanzgruppe *Cang 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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8367 %)	k.A. (k.A.)

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Cang Zhu* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yuan Zhi	6,27	—
Shan Yao	7,41	—
Pi Pa Ye	8,82	—
Chen Pi	8,98	—
Lian Qiao	9,97	—
Gou Qi Zi	10,11	—
Chuan Xiong	10,92	—
Suan Zao Ren	12,05	—
Dang Shen	12,12	—
Chuang Mu Xiang	12,37	—
Jiao Gu Lan	12,45	—
Bai Shao Yao	12,85	—
San Qi	12,90	—
Ji Li	13,34	—
Shen Qu	13,65	—
Yu Zhu	13,85	—
Bai Zi Ren	14,35	—
Lian Zi	14,90	—
Jin Yin Hua	15,35	—
Mao Dong Qing	16,57	—
Dang Gui Wei	16,74	—
Dan Shen	17,21	—
Ren Dong Teng	17,49	—
Shan Yu Rou	17,83	—
Mu Dan Pi	17,84	—
Zhe Bei Mu	18,18	—
Hou Po	18,40	—
Tai Zi Shen	18,57	—
Hong Jing Tian	19,07	—
Ling Zhi	19,25	—
Gua Lou	19,45	—
Dang Gui	19,84	—
Huo Ma Ren	20,85	—
Tian Hua Fen	20,87	—
Di Gu Pi	21,28	—
Fu Zi	21,69	—
Fu Ling	21,88	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chai Hu	22,16	—
Wu Wei Zi	22,88	—
He Huan Pi	23,65	—
Zhi Ke	23,72	—
Ci Wu Jia	24,24	—
Sheng Jiang	24,33	—
Gui Zhi	24,43	—
Long Yan Rou	24,75	—
Tu Fu Ling	24,91	—
Bai Zhu	24,98	—
Dan Dou Chi	25,38	—
Ye Jiao Teng	25,45	—
Gou Teng	26,13	—
Zhi Mu	27,05	—
Da Zao	27,38	—
Bai Xian Pi	27,68	—
Zhu Ru	28,19	—
Ji Xue Teng	28,62	—
Qing Pi	29,32	—
Yan Hu Suo	29,43	—
Yin Yang Huo	29,58	—
Gan Cao	29,98	—
Tao Ren	30,09	—
Rou Gui	30,48	—
Qiang Huo	30,58	—
Tian Men Dong	30,70	—
Che Qian Zi	30,90	—
Fu Xiao Mai	31,14	—
Fo Shou	31,59	—
Yu Jin	31,92	—
Huang Qin	32,48	—
Zi Hua Di Ding	32,51	—
Yi Yi Ren	32,70	—
Ma Huang	32,74	—
Cang Er Zi	33,82	—
Ma Huang Gen	34,78	—
Jie Geng	35,60	—
Sang Zhi	36,17	—
Du Zhong	37,74	—
Ban Xia (Jiang)	37,88	—
Chi Shao (Yao)	39,55	—
Huang Lian	41,51	—
Mang Xiao	43,24	—
Chuan Lian Zi	43,58	—
Mai Men Dong	45,28	—
Hong Hua	45,64	—
Fu Shen	48,06	—
Huang Bai	48,21	—
Sang Ye	49,32	—

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 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
62653	62653	0,00	6,27
62654	62654	0,00	6,83

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Chai Hu
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60010-2020-11-25
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	1	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	G055HS233SK1	62661	40	beim Lieferant
PhytoComm	Chai Hu	G055HS233SK1	62662	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chai Hu*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chai Hu*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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	G055HS233SK1	62661 [†]	20
PhytoComm	Chai Hu	G055HS233SK1	62662 [†]	20

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 849 Spektren von 13 *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 *Chai Hu* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chai Hu* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	19 400
Typ B	0	38	2	9877
Typ C	0	0	8	849

Die Substanz/Substanzgruppe *Chai Hu* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	95,0000 % (> 87,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8253 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chai Hu* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ji Li	5,62	—
Mao Dong Qing	6,55	—
Yuan Zhi	7,51	—
Ling Zhi	7,72	—
Shen Qu	8,54	—
Hou Po	9,42	—
Dan Dou Chi	9,82	—
Lian Zi	9,85	—
Bai Xian Pi	10,17	—
Yu Jin	11,16	—
Tu Fu Ling	11,71	—
Lian Qiao	11,87	—
Qiang Huo	12,07	—
Ren Dong Teng	12,56	—
Chuan Xiong	13,86	—
Pi Pa Ye	14,04	—
Yin Yang Huo	14,04	—
Shan Yao	14,19	—
Dan Shen	14,35	—
Che Qian Zi	14,77	—
Jiao Gu Lan	14,82	—
Fu Zi	15,42	—
Bai Shao Yao	15,60	—
Fu Ling	16,26	—
Jin Yin Hua	17,22	—
Hong Jing Tian	17,47	—
Ye Jiao Teng	17,49	—
Sheng Jiang	17,60	—
Cang Zhu	18,05	—
Chen Pi	18,22	—
Gua Lou	18,82	—
Qing Pi	19,11	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Rou Gui	19,65	—
Yan Hu Suo	19,66	—
Gui Zhi	20,20	—
He Huan Pi	20,60	—
Yi Yi Ren	21,32	—
Huo Ma Ren	21,40	—
Gou Teng	21,78	—
Du Zhong	21,79	—
Tian Hua Fen	21,97	—
Di Gu Pi	22,75	—
Mu Dan Pi	22,76	—
Ma Huang Gen	22,78	—
Bai Zi Ren	22,79	—
Gou Qi Zi	23,22	—
Zhe Bei Mu	23,33	—
Suan Zao Ren	23,73	—
Wu Wei Zi	24,44	—
Ji Xue Teng	24,69	—
Tai Zi Shen	25,97	—
Tao Ren	26,89	—
Zhu Ru	27,08	—
Zi Hua Di Ding	27,31	—
Ma Huang	27,55	—
Fu Xiao Mai	27,84	—
Yu Zhu	28,66	—
San Qi	28,99	—
Tian Men Dong	29,50	—
Zhi Ke	29,61	—
Da Zao	29,82	—
Huang Lian	30,04	—
Ci Wu Jia	30,21	—
Long Yan Rou	30,70	—
Dang Gui Wei	31,17	—
Fo Shou	32,37	—
Ban Xia (Jiang)	32,85	—
Dang Shen	33,10	—
Chuang Mu Xiang	33,12	—
Huang Bai	33,64	—
Sang Zhi	34,03	—
Chuan Lian Zi	36,04	—
Dang Gui	36,31	—
Shan Yu Rou	36,69	—
Jie Geng	37,43	—
Huang Qin	38,60	—
Chi Shao (Yao)	38,65	—
Mang Xiao	38,68	—
Cang Er Zi	39,99	—
Wang Bu Liu Xing	40,14	—
Bai Zhu	40,41	—
Fu Shen	40,50	—
Zi Su Zi	41,36	—
Bai Bian Dou	41,46	—
Pu Gong Ying	45,49	—
Sang Ye	46,27	—
Gan Cao	47,87	—
Bai Mao Gen	48,08	—
Ban Zhi Lian	48,39	—
Zhi Mu	49,82	—

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
62661	62661	0,00	6,49
62662	62662	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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Che Qian Zi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60255-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 851 Spektren von 13 *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 *Che Qian Zi* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Che Qian Zi* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	0	0	6	851

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8258 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Che Qian Zi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Hou Po	5,57	—
Yu Jin	7,51	—
Ling Zhi	8,91	—
Ren Dong Teng	8,96	—
Yin Yang Huo	8,98	—
Chai Hu	9,70	—
Dan Dou Chi	10,31	—
Bai Xian Pi	10,57	—
Yan Hu Suo	11,11	—
Shen Qu	12,03	—
Mao Dong Qing	12,35	—
Ji Li	12,36	—
Du Zhong	12,86	—
Qiang Huo	13,60	—
Yuan Zhi	13,61	—
Pi Pa Ye	14,18	—
Chuan Xiong	14,61	—
Shan Yao	15,12	—
Ye Jiao Teng	15,38	—
Dan Shen	17,18	—
Tu Fu Ling	17,40	—
Ma Huang Gen	17,44	—
Lian Zi	17,71	—
Lian Qiao	17,80	—
He Huan Pi	19,30	—
Ji Xue Teng	20,09	—
Rou Gui	20,11	—
Qing Pi	20,17	—
Gou Teng	20,29	—
Chen Pi	20,41	—
Jiao Gu Lan	20,64	—
Hong Jing Tian	20,94	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ma Huang	21,37	—
Sheng Jiang	21,98	—
Yi Yi Ren	22,18	—
Mu Dan Pi	22,25	—
Jin Yin Hua	22,74	—
Huo Ma Ren	22,79	—
Tian Hua Fen	22,82	—
Fu Ling	23,16	—
Fu Zi	23,19	—
Bai Shao Yao	23,49	—
Gui Zhi	24,06	—
Zi Hua Di Ding	24,08	—
Huang Lian	25,10	—
Gua Lou	25,76	—
Wu Wei Zi	26,88	—
Tao Ren	28,54	—
Tai Zi Shen	29,44	—
Bai Zi Ren	29,60	—
Di Gu Pi	29,71	—
Cang Zhu	30,47	—
Zhe Bei Mu	30,74	—
Fu Xiao Mai	31,01	—
Da Zao	31,10	—
Zhi Ke	31,50	—
Suan Zao Ren	31,55	—
Huang Bai	32,73	—
Ban Xia (Jiang)	33,37	—
Gou Qi Zi	35,00	—
Zhu Ru	35,49	—
Fo Shou	36,41	—
Fu Shen	36,47	—
Ci Wu Jia	36,52	—
San Qi	38,16	—
Mang Xiao	38,43	—
Wang Bu Liu Xing	38,46	—
Pu Gong Ying	38,80	—
Sang Zhi	39,56	—
Yu Zhu	39,90	—
Tian Men Dong	40,81	—
Huang Qin	40,99	—
Xi Xian Cao	41,87	—
Chi Shao (Yao)	42,39	—
Jie Geng	42,42	—
Long Yan Rou	43,18	—
Dang Gui	43,23	—
Jiang Huang	43,33	—
Dang Gui Wei	43,65	—
Shan Yu Rou	44,06	—
Sang Ye	44,53	—
Dang Shen	45,22	—
Ban Zhi Lian	46,22	—
Zi Su Zi	47,53	—
Chuang Mu Xiang	48,00	—
Chuan Lian Zi	48,24	—
Cang Er Zi	48,35	—
Bai Bian Dou	48,41	—
E Zhu	48,55	—

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	5,57
62607	62607	0,00	5,79

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Chen Pi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60009-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 240 Spektren aus insgesamt 241 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9797 Spektren aus insgesamt 241 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 853 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 240
Typ B	0	120	0	9797
Typ C	0	0	4	853

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem 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 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9281 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8269 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chen Pi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chuan Xiong	6,84	—
Yu Zhu	7,61	—
Gua Lou	7,84	—
Gou Qi Zi	7,88	—
Cang Zhu	8,29	—
Fo Shou	9,63	—
Yuan Zhi	10,25	—
Pi Pa Ye	10,39	—
Fang Feng	10,62	—
Dang Gui Wei	11,02	—
Bai Shao Yao	11,43	—
Ye Jiao Teng	11,63	—
Da Zao	12,10	—
Long Yan Rou	12,55	—
Ren Dong Teng	12,95	—
Shen Qu	12,97	—
Wu Yao	13,31	—
Gu Sui Bu	13,58	—
Shan Yao	14,19	—
Tian Men Dong	14,19	—
Zhe Bei Mu	14,21	—
San Qi	14,58	—
Hong Jing Tian	14,84	—
Dang Shen	14,88	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tao Ren	15,50	—
Lian Qiao	15,53	—
Lian Zi	16,03	—
Tai Zi Shen	16,34	—
Ji Li	16,94	—
Jin Yin Hua	17,05	—
Bai Zi Ren	17,58	—
Tu Fu Ling	17,69	—
Yu Jin	17,81	—
Dan Shen	18,12	—
Fu Zi	18,19	—
He Huan Pi	18,53	—
Jiao Gu Lan	18,73	—
Ci Wu Jia	18,74	—
Dang Gui	19,07	—
Di Gu Pi	19,13	—
Chuang Mu Xiang	19,20	—
Ma Huang	19,30	—
Ban Xia (Jiang)	19,81	—
Rou Gui	20,17	—
Huo Ma Ren	20,53	—
Gui Zhi	20,56	—
Gou Teng	20,71	—
Hou Po	20,77	—
Bai Zhu	21,11	—
Qiang Huo	21,29	—
Xian He Cao	21,31	—
Shan Yu Rou	21,48	—
Jie Geng	21,67	—
Sha Ren	21,96	—
Sang Bai Pi	22,15	—
Tian Hua Fen	22,17	—
Ju Hua	22,20	—
Chai Hu	22,24	—
Yin Chen Hao	22,27	—
Mao Dong Qing	22,29	—
Zhi Ke	22,44	—
Jiang Huang	23,67	—
Yin Yang Huo	23,82	—
Ling Zhi	23,88	—
Bai Xian Pi	24,15	—
Wu Wei Zi	24,35	—
Fu Ling	24,40	—
Ji Xue Teng	24,43	—
Sheng Jiang	24,66	—
Fu Xiao Mai	24,68	—
Sang Ji Sheng	24,84	—
Wu Zhu Yu	25,02	—
He Shou Wu	25,16	—
Du Huo	25,20	—
Gan Cao	25,35	—
Mu Dan Pi	25,41	—
Nü Zhen Zi	25,51	—
Dan Dou Chi	25,52	—
Huang Qin	26,51	—
Che Qian Zi	27,06	—
Suan Zao Ren	27,10	—
(Shi) Chang Pu	27,66	—
Zhu Ru	28,41	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Huang Bo	28,68	—
Yan Hu Suo	28,91	—
Ma Huang Gen	29,46	—
Sang Zhi	30,15	—
Zi Hua Di Ding	30,36	—
Xu Duan	31,32	—
Yi Yi Ren	31,97	—
Zhi Mu	32,21	—
Dan Zhu Ye	32,56	—
Fu Shen	32,57	—
Mang Xiao	32,66	—
Yi Mu Cao	32,93	—
Qing Pi	33,19	—
Chi Shao (Yao)	33,26	—
Ge Gen	34,25	—
Xiang Fu	34,35	—
Xie Bai	34,88	—
Ba Ji Tian	35,55	—
Huang Qi	36,22	—
(Bai) Dou Kou	36,84	—
Hu Zhang	37,37	—
Bu Gu Zhi	38,43	—
Mai Men Dong	38,45	—
Huang Lian	38,83	—
Ku Shen	38,93	—
Bai Mao Gen	39,05	—
E Zhu	39,53	—
Cang Er Zi	39,71	—
Zi Su Zi	39,78	—
Zhi Shi	41,86	—
Chuan Lian Zi	42,29	—
Xin Yi	42,38	—
Du Zhong	43,84	—
Niu Bang Zi	48,13	—
Sang Ye	49,11	—
Hong Hua	49,44	—
Xia Ku Cao	49,72	—
(Huai) Niu Xi	50,04	—

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	7,61
62669	62669	0,00	6,99

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62378	62378	0,00	11,72
62377	62377	0,00	10,62
62446	62446	0,00	8,06
62670	62670	0,00	6,84

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Chi Shao (Yao)
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60014-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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)	g180h0705122	1
Phytocomm	Chi Shao (Yao)	G189H0705321	1
Phytocomm	Chi Shao (Yao)	G180H0705422	1

- 853 Spektren von 13 *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 *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	19 320
Typ B	0	80	0	9837
Typ C	0	2	2	853

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 % (> 99,9632 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9282 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8269 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chi Shao (Yao)* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Huang Qi	11,23	—
Gan Cao	25,64	—
Yuan Zhi	25,69	—
Bai Mao Gen	26,43	—
(Huai) Niu Xi	27,92	—
Mu Dan Pi	28,01	—
Zhi Ke	30,32	—
Jie Geng	30,67	—
Du Huo	31,22	—
Xiang Fu	31,39	—
Di Gu Pi	31,85	—
Bai Zhu	32,06	—
Chen Pi	32,10	—
Sang Zhi	32,45	—
Wu Yao	35,06	—
Gou Qi Zi	35,79	—
Gua Lou	35,98	—
Ban Zhi Lian	36,76	—
Lian Qiao	37,27	—
Shan Yao	37,92	—
Huang Qin	38,28	—
Dang Gui	38,47	—
(Shi) Chang Pu	38,97	—
Shan Yu Rou	39,27	—
Qing Pi	40,25	—
Dan Shen	40,58	—
Mang Xiao	40,61	—
Fu Zi	41,43	—
Ju Hua	42,45	—
Tian Hua Fen	42,55	—
Wu Wei Zi	43,09	—
Huang Lian	43,39	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zi Hua Di Ding	43,49	—
Jin Yin Hua	43,54	—
Da Zao	44,01	—
Chuan Xiong	44,74	—
Yin Yang Huo	45,72	—
Cang Er Zi	46,38	—
Pu Gong Ying	46,92	—
Mao Dong Qing	47,05	—
Long Yan Rou	47,48	—
Ma Huang	47,63	—
San Qi	47,92	—
Qin Jiao	48,18	—
Sha Shen (Bei)	48,24	—
Fang Feng	48,29	—
Jiao Gu Lan	48,31	—
Ku Shen	48,54	—
Ye Jiao Teng	48,86	—
Gou Teng	49,00	—
Lian Zi	49,39	—
Niu Bang Zi	49,53	—
Gui Zhi	49,79	—
Chai Hu	50,02	—

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
62363	62363	0,00	11,76
62481	62481	0,00	18,41
62364	62364	0,00	11,23
62482	62482	0,00	18,48

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Chuan Lian Zi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60078-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 854 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 518 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 400
Typ B	1	40	0	9876
Typ C	3	0	3	851

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	99,9842 % (> 99,9484 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,7209 % (> 99,1349 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chuan Lian Zi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sheng Jiang	10,98	—
San Qi	11,33	—
Di Gu Pi	11,69	—
Mai Ya	15,67	—
Sang Zhi	15,71	—
Lai Fu Zi	15,83	—
Jie Geng	16,91	—
E Zhu	17,76	—
Bai He	18,10	—
Tian Hua Fen	19,26	—
Dang Gui	20,32	—
Mai Men Dong	21,73	—
Long Dan (Cao)	22,04	—
Ji Li	23,40	—
Ba Ji Tian	24,18	—
Mu Dan Pi	24,59	—
Du Huo	25,16	—
Bai Bian Dou	25,28	—
Mang Xiao	25,47	—
Da Zao	26,11	—
Cang Er Zi	26,63	—
Qin Jiao	27,04	—
Yan Hu Suo	27,18	—
Ban Zhi Lian	27,34	—
Zi Su Zi	28,53	—
Bai Zhu	29,01	—
Jiang Huang	30,29	—
Shan Yao	30,92	—
Qing Pi	32,12	—
Sha Shen (Bei)	32,40	—
Huang Qi	32,45	—
(Huai) Niu Xi	32,80	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Xie Bai	33,50	—
Zhu Ling	34,50	—
(Shi) Chang Pu	35,40	—
Gui Zhi	35,78	—
Fu Ling	37,81	—
Xiang Fu	37,83	—
Rou Gui	37,84	—
Fang Feng	38,25	—
Niu Bang Zi	38,62	—
Lian Zi	39,16	—
Yi Yi Ren	41,15	—
Sha Ren	41,55	—
Chen Pi	41,88	—
Bai Xian Pi	42,39	—
(Bai) Dou Kou	42,61	—
Gua Lou	43,48	—
Yuan Zhi	43,90	—
Wang Bu Liu Xing	45,13	—
Bai Shao Yao	45,52	—
Tu Fu Ling	45,54	—
Qiang Huo	45,96	—
Tian Men Dong	46,04	—
Ku Shen	46,31	—
Wu Wei Zi	46,64	—
Chai Hu	46,84	—
He Huan Pi	47,02	—
Bai Mao Gen	47,61	—
Ren Dong Teng	47,75	—
Ye Jiao Teng	48,33	—
Ma Huang Gen	48,48	—
Chi Shao (Yao)	49,66	—

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
62355	62355	0,00	11,69
62356	62356	0,00	10,98

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Chuan Xiong
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60013-2020-11-25
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	2	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	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 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chuan Xiong*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *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	G136HS031RR2	62457 [†]	20
PhytoComm	Chuan Xiong	G136HS031RR2	62458 [†]	20
PhytoComm	Chuan Xiong	G136HS031SH1	62689 [†]	20
PhytoComm	Chuan Xiong	G136HS031SH1	62690 [†]	20

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	g136h0305121	1
Phytocomm	Chuan Xiong	G136H0305421	2
PhytoComm	Chuan Xiong	G136H0305221	2

- 851 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	19 320
Typ B	0	79	1	9837
Typ C	0	0	6	851

Die Substanz/Substanzgruppe *Chuan Xiong* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9632 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9282 %)	98,7500 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8258 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chuan Xiong* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Pi Pa Ye	4,94	—
Shan Yao	5,67	—
Shen Qu	6,60	—
San Qi	6,72	—
Dang Shen	7,81	—
Dang Gui	7,88	—
Ren Dong Teng	8,71	—
Yuan Zhi	8,76	—
Cang Zhu	8,87	—
Hong Jing Tian	9,44	—
Lian Qiao	9,57	—
Chen Pi	9,65	—
Shan Yu Rou	9,78	—
Jin Yin Hua	10,24	—
Dan Shen	10,60	—
Ji Li	11,15	—
Hou Po	11,70	—
Gou Qi Zi	11,71	—
Dang Gui Wei	11,92	—
Gua Lou	12,04	—
Bai Shao Yao	12,20	—
Zhe Bei Mu	12,43	—
Lian Zi	12,46	—
Fu Zi	12,73	—
Ling Zhi	13,59	—
Jiao Gu Lan	14,04	—
Mao Dong Qing	14,31	—
Tian Hua Fen	14,51	—
Yu Zhu	15,02	—
Tai Zi Shen	15,11	—
Chai Hu	15,34	—
Dan Dou Chi	15,47	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Zi Ren	15,88	—
Huo Ma Ren	17,10	—
Ye Jiao Teng	17,31	—
He Huan Pi	17,41	—
Di Gu Pi	17,85	—
Yin Yang Huo	18,15	—
Bai Xian Pi	18,28	—
Tu Fu Ling	18,30	—
Fu Ling	18,46	—
Gou Teng	19,00	—
Che Qian Zi	19,18	—
Chuang Mu Xiang	19,21	—
Zhi Ke	19,23	—
Gui Zhi	19,35	—
Ma Huang	19,87	—
Zhi Mu	20,13	—
Sheng Jiang	20,23	—
Ci Wu Jia	20,32	—
Ji Xue Teng	20,39	—
Mu Dan Pi	20,42	—
Yu Jin	20,91	—
Qiang Huo	21,00	—
Wu Wei Zi	21,27	—
Tao Ren	21,37	—
Yan Hu Suo	21,41	—
Long Yan Rou	21,57	—
Da Zao	21,67	—
Rou Gui	22,92	—
Ma Huang Gen	23,16	—
Suan Zao Ren	23,78	—
Fo Shou	23,96	—
Qing Pi	24,70	—
Zi Hua Di Ding	24,74	—
Zhu Ru	25,12	—
Huang Qin	25,34	—
Gan Cao	25,77	—
Ban Xia (Jiang)	27,03	—
Bai Zhu	27,41	—
Yi Yi Ren	27,69	—
Tian Men Dong	28,55	—
Fu Xiao Mai	29,38	—
Sang Zhi	31,80	—
Jie Geng	32,63	—
Huang Lian	32,86	—
Du Zhong	32,92	—
Chi Shao (Yao)	36,26	—
Cang Er Zi	37,33	—
Fu Shen	38,50	—
Huang Bai	39,84	—
Chuan Lian Zi	40,27	—
Mai Men Dong	40,45	—
Mang Xiao	40,80	—
Hong Hua	41,83	—
Bai Mao Gen	46,61	—
Sang Ye	48,43	—
Zi Su Zi	48,76	—

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	4,94
62689	62689	0,00	5,53
62458	62458	0,00	6,72
62457	62457	0,00	7,38

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Chuang Mu Xiang
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	50323-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	G219H0309521	2
Phytocomm	Chuang Mu Xiang	g219h0309322	1

- 852 Spektren von 13 *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 *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	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	0	0	5	852

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8263 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chuang Mu Xiang* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chen Pi	9,87	—
Chuan Xiong	12,50	—
Gou Qi Zi	13,55	—
Cang Zhu	14,10	—
Yuan Zhi	14,28	—
Dang Shen	14,32	—
Shan Yao	15,20	—
Pi Pa Ye	17,02	—
Mu Dan Pi	17,30	—
Shan Yu Rou	17,46	—
Long Yan Rou	18,04	—
Hong Jing Tian	18,05	—
Bai Shao Yao	18,16	—
Yu Zhu	18,49	—
Jin Yin Hua	18,72	—
Suan Zao Ren	18,87	—
Jiao Gu Lan	19,75	—
Lian Zi	20,11	—
Bai Zhu	20,17	—
Lian Qiao	20,27	—
Dang Gui Wei	20,28	—
Dan Shen	21,49	—
Shen Qu	22,32	—
Zhe Bei Mu	22,54	—
San Qi	22,75	—
Ji Li	22,95	—
Gua Lou	22,98	—
Di Gu Pi	23,46	—
Ren Dong Teng	23,91	—
Tai Zi Shen	24,07	—
Chai Hu	24,56	—
Zhi Ke	25,20	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Jie Geng	25,60	—
Gan Cao	25,71	—
Mao Dong Qing	25,71	—
Da Zao	27,06	—
Bai Zi Ren	27,17	—
Wu Wei Zi	27,22	—
Hou Po	27,25	—
Ci Wu Jia	28,38	—
Dang Gui	28,54	—
Zi Hua Di Ding	28,77	—
Ling Zhi	29,00	—
Tu Fu Ling	30,11	—
He Huan Pi	30,18	—
Bai Xian Pi	30,79	—
Dan Dou Chi	31,12	—
Fu Zi	31,78	—
Gou Teng	32,29	—
Tao Ren	32,34	—
Gui Zhi	32,35	—
Ye Jiao Teng	32,46	—
Cang Er Zi	32,56	—
Tian Men Dong	32,72	—
Huo Ma Ren	32,81	—
Sheng Jiang	32,91	—
Fo Shou	33,10	—
Tian Hua Fen	33,20	—
Sang Zhi	33,91	—
Yin Yang Huo	33,96	—
Zhi Mu	34,07	—
Ji Xue Teng	34,32	—
Qing Pi	34,50	—
Huang Qin	34,81	—
Rou Gui	35,03	—
Fu Ling	35,42	—
Yan Hu Suo	35,53	—
Mai Men Dong	35,92	—
Ma Huang	36,42	—
Qiang Huo	37,49	—
Chi Shao (Yao)	38,92	—
Che Qian Zi	38,99	—
Yu Jin	39,99	—
Zhu Ru	41,00	—
Ma Huang Gen	41,24	—
Hong Hua	41,42	—
Mang Xiao	42,84	—
Fu Xiao Mai	43,09	—
Huang Qi	43,17	—
Yi Yi Ren	44,40	—
Du Zhong	45,14	—
Ban Xia (Jiang)	45,17	—
Niu Bang Zi	45,34	—
Huang Lian	46,10	—
Chuan Lian Zi	47,50	—
Sang Ye	48,97	—
Lai Fu Zi	49,06	—
Bai Mao Gen	49,26	—
Huang Bai	50,19	—

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	9,87
62644	62644	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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ci Wu Jia
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60354-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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.
- 857 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 519 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 *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	73	7	19 400
Typ B	0	33	7	9877
Typ C	0	0	0	857

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 % (> 99,9633 %)	91,2500 % (> 87,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	82,5000 % (> 75,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8345 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ci Wu Jia* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sheng Jiang	2,90	—
He Huan Pi	3,46	—
Fu Xiao Mai	4,24	—
Tao Ren	4,66	—
Gui Zhi	4,82	—
Di Gu Pi	7,72	—
Zhu Ru	8,20	—
Fu Ling	8,22	—
Yi Yi Ren	8,80	—
Ban Xia (Jiang)	8,98	—
Bai Zi Ren	9,51	—
Rou Gui	9,90	—
Gou Teng	9,91	—
Lian Zi	10,27	—
Ji Li	10,48	—
Huo Ma Ren	10,55	—
Ling Zhi	11,43	—
Bai Shao Yao	12,16	—
Tai Zi Shen	12,98	—
Zhe Bei Mu	13,53	—
Shen Qu	13,62	—
Bai Xian Pi	13,96	—
Ma Huang Gen	15,82	—
Ji Xue Teng	16,11	—
Tian Hua Fen	16,35	—
Fo Shou	16,74	—
Ye Jiao Teng	17,01	—
Gua Lou	18,70	—
Tian Men Dong	19,90	—
Ren Dong Teng	20,77	—
Yu Jin	20,83	—
Chen Pi	21,02	—
Fu Shen	21,50	—
Tu Fu Ling	21,78	—
Yuan Zhi	22,34	—
Chuan Xiong	22,93	—
Shan Yao	23,04	—
Long Yan Rou	23,43	—
Pi Pa Ye	23,71	—
Da Zao	24,39	—
Lian Qiao	24,92	—
Dan Dou Chi	26,96	—
Dang Shen	27,64	—
Yan Hu Suo	27,95	—
Dan Shen	28,53	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Mao Dong Qing	29,94	—
Fu Zi	31,70	—
Jiao Gu Lan	31,72	—
Chai Hu	32,11	—
San Qi	33,37	—
Dang Gui Wei	34,23	—
Yu Zhu	34,31	—
Zhi Ke	34,36	—
Yin Yang Huo	34,56	—
Shan Yu Rou	34,89	—
Hong Jing Tian	36,30	—
Jin Yin Hua	36,40	—
Cang Zhu	37,62	—
Ma Huang	37,99	—
Dang Gui	38,22	—
Wu Wei Zi	38,29	—
Hou Po	38,68	—
Huang Qin	40,49	—
Mang Xiao	40,68	—
Che Qian Zi	40,89	—
Zhi Mu	41,98	—
Qiang Huo	43,16	—
Suan Zao Ren	45,29	—
Huang Lian	47,91	—
Jie Geng	48,00	—
Sang Zhi	48,54	—
Bai Zhu	48,66	—

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	2,90
62623	62623	0,00	3,12

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Da Huang
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60140-2020-11-25
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	1	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	G212H0320822	62495	40	beim Lieferant
PhytoComm	Da Huang	G212H0320822	62496	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Da Huang*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *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	G212H0320822	62495 [†]	20
PhytoComm	Da Huang	G212H0320822	62496 [†]	20

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 850 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	80	0	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	0	1	6	850

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8255 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Da Huang* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Hua Shi	36,25	–

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	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62495	62495	0,00	36,28
62496	62496	0,00	36,25

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Da Zao
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60055-2020-11-25
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	2	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	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 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Da Zao*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *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	G129HS019RT1	62455 [†]	20
PhytoComm	Da Zao	G129HS019RT1	62456 [†]	20
PhytoComm	Da Zao	G129H0316821	62539 [†]	20
PhytoComm	Da Zao	G129H0316821	62540 [†]	20

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 853 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 517 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	160	0	19 320
Typ B	0	80	0	9837
Typ C	0	1	3	853

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 % (> 99,9632 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9282 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8269 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Da Zao* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gua Lou	13,85	—
Long Yan Rou	13,91	—
Tian Men Dong	14,57	—
Dang Gui	15,24	—
Chen Pi	16,73	—
Rou Gui	18,20	—
Dang Shen	18,53	—
Di Gu Pi	19,49	—
Fu Xiao Mai	20,45	—
Bai Shao Yao	20,89	—
Ji Li	21,36	—
Ye Jiao Teng	21,68	—
Yu Zhu	21,70	—
Yuan Zhi	21,73	—
Tai Zi Shen	21,98	—
Fo Shou	22,00	—
Chuan Xiong	22,08	—
Shen Qu	22,81	—
He Huan Pi	22,90	—
Jie Geng	22,94	—
Ban Xia (Jiang)	23,10	—
Fu Shen	23,21	—
Long Dan (Cao)	23,50	—
Mai Men Dong	23,55	—
Gou Teng	24,91	—
Gui Zhi	25,16	—
Tao Ren	25,41	—
Sheng Jiang	26,15	—
Mang Xiao	26,22	—
Pi Pa Ye	26,25	—
Fu Ling	26,39	—
Qin Jiao	26,90	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Du Huo	27,07	—
Bai Zhu	27,19	—
Huang Qi	27,68	—
Mu Dan Pi	27,73	—
Bai Xian Pi	28,49	—
Lian Zi	28,98	—
Zhe Bei Mu	29,18	—
Huang Qin	29,38	—
Dang Gui Wei	29,39	—
Cang Zhu	29,96	—
Ma Huang Gen	30,10	—
Ji Xue Teng	30,20	—
Shan Yu Rou	30,44	—
Mai Ya	30,96	—
Sang Zhi	31,05	—
Ci Wu Jia	31,25	—
Yi Yi Ren	31,62	—
Ma Huang	31,76	—
Tu Fu Ling	32,04	—
Ling Zhi	33,30	—
San Qi	33,31	—
Bai Zi Ren	33,95	—
Bai Mao Gen	34,03	—
Lian Qiao	34,07	—
Zhu Ru	34,09	—
(Huai) Niu Xi	35,27	—
Chuan Lian Zi	35,38	—
Gou Qi Zi	36,23	—
Ba Ji Tian	36,52	—
Ren Dong Teng	36,91	—
Huo Ma Ren	37,10	—
Shan Yao	37,46	—
Jiao Gu Lan	37,55	—
Zhi Ke	37,73	—
Zhi Mu	38,15	—
Sha Shen (Bei)	38,63	—
Lai Fu Zi	38,79	—
Chuang Mu Xiang	39,71	—
Dan Shen	40,07	—
Tian Hua Fen	40,64	—
Yin Yang Huo	40,91	—
Bai He	41,01	—
E Zhu	41,36	—
Fang Feng	43,01	—
Bai Bian Dou	43,20	—
Hong Jing Tian	43,47	—
Fu Zi	43,89	—
Yan Hu Suo	44,62	—
Jin Yin Hua	44,76	—
Yu Jin	44,90	—
Dan Dou Chi	45,05	—
Wu Wei Zi	45,60	—
Gan Cao	46,87	—
Chi Shao (Yao)	47,12	—
Mao Dong Qing	49,52	—
Hou Po	49,63	—
Zhu Ling	50,04	—

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
62455	62455	0,00	13,91
62540	62540	0,00	15,24
62539	62539	0,00	15,54
62456	62456	0,00	13,85

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Dan Dou Chi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60794-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *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 *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

- 856 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 518 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	3	76	4	19 397
Typ B	0	37	3	9877
Typ C	0	0	1	856

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	99,9881 % (> 99,9698 %)	95,0000 % (> 91,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	92,5000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8367 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz 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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Dan Dou Chi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Xian Pi	3,19	—
Ling Zhi	6,67	—
Ye Jiao Teng	8,50	—
Ren Dong Teng	8,80	—
Lian Zi	9,13	—
Mao Dong Qing	9,32	—
Tu Fu Ling	9,53	—
Yuan Zhi	10,83	—
Yu Jin	10,83	—
Yin Yang Huo	11,19	—
Hou Po	11,72	—
Chai Hu	11,74	—
Rou Gui	12,95	—
Shen Qu	14,11	—
Qiang Huo	15,28	—
Che Qian Zi	15,29	—
Ji Li	16,19	—
Ji Xue Teng	17,26	—
Gou Teng	17,36	—
He Huan Pi	17,59	—
Sheng Jiang	17,67	—
Dan Shen	17,76	—
Ma Huang Gen	18,58	—
Gui Zhi	18,90	—
Shan Yao	19,22	—
Huo Ma Ren	19,56	—
Yan Hu Suo	19,71	—
Lian Qiao	19,81	—
Pi Pa Ye	19,87	—
Chuan Xiong	20,20	—
Chen Pi	21,02	—
Fu Ling	21,34	—
Jiao Gu Lan	21,52	—
Jin Yin Hua	21,56	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Shao Yao	21,57	—
Yi Yi Ren	22,56	—
Gua Lou	23,49	—
Ma Huang	23,57	—
Fu Zi	23,59	—
Du Zhong	24,11	—
Tao Ren	24,67	—
Zhi Ke	24,75	—
Zhe Bei Mu	24,86	—
Tian Hua Fen	24,96	—
Di Gu Pi	25,00	—
Hong Jing Tian	25,68	—
Qing Pi	26,24	—
Cang Zhu	26,96	—
Mu Dan Pi	27,58	—
Zi Hua Di Ding	28,15	—
Long Yan Rou	29,45	—
Tai Zi Shen	29,56	—
Wu Wei Zi	30,06	—
Bai Zi Ren	30,11	—
Ci Wu Jia	30,42	—
Huang Lian	30,43	—
Fu Xiao Mai	31,10	—
Gou Qi Zi	31,10	—
Fo Shou	31,35	—
Fu Shen	32,41	—
Tian Men Dong	32,88	—
Da Zao	33,07	—
Ban Xia (Jiang)	33,56	—
Yu Zhu	33,81	—
Zhu Ru	36,25	—
Dang Shen	36,52	—
Suan Zao Ren	36,74	—
Dang Gui Wei	37,88	—
Sang Zhi	38,29	—
Ban Zhi Lian	38,40	—
Mang Xiao	38,45	—
San Qi	38,52	—
Huang Bai	39,53	—
Dang Gui	41,45	—
Chuang Mu Xiang	41,59	—
Huang Qin	42,29	—
Jie Geng	42,34	—
Chuan Lian Zi	42,52	—
Chi Shao (Yao)	44,27	—
Shan Yu Rou	45,22	—
Bai Bian Dou	45,77	—
Wang Bu Liu Xing	45,98	—
Zi Su Zi	46,84	—
Bai Zhu	47,09	—
Pu Gong Ying	47,68	—

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
62713	62713	0,00	3,19
62714	62714	0,00	4,03

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Dan Shen
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60030-2020-11-25
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	1	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	G214HS059SG1	62573	40	beim Lieferant
PhytoComm	Dan Shen	G214HS059SG1	62574	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dan Shen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 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	G214HS059SG1	62573†	20
PhytoComm	Dan Shen	G214HS059SG1	62574†	20

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	G214H0441522	1
Phytocomm	Dan Shen	g214h0441121	1
PhytoComm	Dan Shen	G214H0441221	2
PhytoComm	Dan Shen	G214H0441322	1
PhytoComm	Dan Shen	G214H0441522	1

- 848 Spektren von 13 *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 *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	79	1	19 400
Typ B	4	39	1	9873
Typ C	0	0	9	848

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 % (> 99,9633 %)	98,7500 % (> 95,0000 %)
Typ B	99,9604 % (> 99,9247 %)	97,5000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8251 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Dan Shen* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zi Hua Di Ding	4,27	—
Mu Dan Pi	6,54	—
Hou Po	10,46	—
Jin Yin Hua	10,75	—
Yin Yang Huo	11,26	—
Hong Jing Tian	11,41	—
Zhi Ke	11,69	—
Ye Jiao Teng	11,94	—
Qiang Huo	11,95	—
Jiao Gu Lan	12,46	—
Huang Bai	15,16	—
Chai Hu	15,49	—
Ma Huang	15,69	—
Chuan Xiong	15,99	—
Bai Xian Pi	17,25	—
Yu Jin	17,26	—
Shan Yao	17,31	—
Dan Dou Chi	17,38	—
Mao Dong Qing	17,94	—
Ji Xue Teng	18,08	—
Ren Dong Teng	18,25	—
Pi Pa Ye	18,30	—
Qing Pi	18,34	—
Huang Lian	18,99	—
Du Zhong	19,32	—
Yuan Zhi	19,58	—
Wu Wei Zi	19,70	—
Bai Shao Yao	19,81	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fu Zi	20,27	—
Lian Zi	21,08	—
Yan Hu Suo	21,12	—
Che Qian Zi	21,53	—
Di Gu Pi	21,99	—
Gua Lou	22,61	—
Gou Qi Zi	22,63	—
Shen Qu	23,55	—
Lian Qiao	24,43	—
Tu Fu Ling	24,81	—
He Huan Pi	25,18	—
Ji Li	25,18	—
Cang Zhu	25,33	—
Ling Zhi	26,24	—
Chi Shao (Yao)	28,08	—
Gou Teng	28,65	—
Chen Pi	28,86	—
Rou Gui	28,86	—
Pu Gong Ying	28,86	—
Shan Yu Rou	29,74	—
Bai Zhu	30,31	—
Tao Ren	30,71	—
Sang Ye	30,90	—
Huang Qin	31,45	—
Cang Er Zi	32,07	—
Huo Ma Ren	32,27	—
Zhe Bei Mu	32,72	—
Ban Zhi Lian	32,80	—
Gan Cao	33,64	—
Bai Mao Gen	34,51	—
Da Zao	34,60	—
Gui Zhi	34,72	—
Ma Huang Gen	34,94	—
Chuang Mu Xiang	35,73	—
Jie Geng	35,79	—
Tian Hua Fen	36,17	—
Sang Zhi	37,00	—
Sheng Jiang	37,47	—
Tai Zi Shen	37,48	—
Hong Hua	37,68	—
San Qi	37,73	—
Dang Gui	38,90	—
Long Yan Rou	39,34	—
Dang Gui Wei	39,69	—
Yu Zhu	39,77	—
Mang Xiao	40,32	—
Dang Shen	40,86	—
Ci Wu Jia	41,26	—
Wu Yao	41,28	—
Suan Zao Ren	41,96	—
Bai Zi Ren	42,16	—
Xi Xian Cao	43,43	—
Ban Xia (Jiang)	43,46	—
Fu Ling	43,81	—
Jiang Huang	44,79	—
Fu Shen	45,23	—
Yi Yi Ren	45,41	—
(Shi) Chang Pu	45,82	—
Fo Shou	46,26	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
E Zhu	46,53	—
Chuan Lian Zi	47,31	—
Du Huo	48,81	—
Wu Mei	49,06	—
Niu Bang Zi	49,31	—
Yi Mu Cao	49,74	—
Huang Qi	49,75	—

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
62574	62574	0,00	7,48
62573	62573	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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Dan Zhu Ye
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60147-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 855 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 518 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	160	0	19 320
Typ B	0	80	0	9837
Typ C	14	0	2	841

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 % (> 99,9632 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9282 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	98,1279 % (> 97,5430 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Dan Zhu Ye* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
He Shou Wu	9,96	—
Jing Jie	10,50	—
Sang Bai Pi	12,29	—
Sha Ren	12,63	—
Bu Gu Zhi	15,13	—
Yin Chen Hao	15,78	—
Du Zhong	16,39	—
Gu Sui Bu	16,51	—
Sang Ji Sheng	17,02	—
Xian He Cao	17,45	—
Nü Zhen Zi	21,92	—
Wu Zhu Yu	21,95	—
He Huan Pi	22,90	—
Gou Teng	25,39	—
Jin Qian Cao	25,92	—
Qiang Huo	27,00	—
Yu Jin	29,43	—
Pu Gong Ying	30,67	—
Huang Bo	30,89	—
Chen Pi	31,62	—
Zhi Shi	31,88	—
Yi Mu Cao	32,01	—
Wu Jia Pi	33,74	—
Gui Zhi	33,96	—
Sang Ye	34,36	—
Ge Gen	35,37	—
Fu Zi	36,00	—
Yu Xing Cao	36,38	—
Fang Feng	36,72	—
Jiang Huang	38,09	—
Hong Jing Tian	38,34	—
Hu Zhang	40,06	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Xia Ku Cao	40,54	—
Bai Hua She She Cao	40,58	—
Xuan Shen	41,45	—
Xin Yi	41,46	—
(Bai) Dou Kou	42,75	—
Ji Li	43,62	—
Wu Yao	44,14	—
Han Lian Cao	44,22	—
Mang Xiao	44,59	—
Tu Si Zi	46,90	—
Xu Duan	47,59	—
Qing Hao	49,12	—
Hua Shi	49,50	—
Shan Yao	49,70	—

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	12,49
62106	62106	0,00	10,50
62105	62105	0,00	9,96
62582	62582	0,00	12,29

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Dang Gui
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60003-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	G022H1306121	1
PhytoComm	Dang Gui	G022H1306621	4
PhytoComm	Dang Gui	G13-0784	1

- 845 Spektren von 13 *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 *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	19 320
Typ B	0	80	0	9837
Typ C	1	5	7	844

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 % (> 99,9632 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9282 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,9225 % (> 99,3349 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Dang Gui* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dang Gui Wei	6,75	—
Mu Dan Pi	8,36	—
Dang Shen	8,78	—
Chuan Xiong	9,01	—
Gou Qi Zi	9,45	—
Sang Zhi	11,15	—
Cang Zhu	11,62	—
San Qi	12,03	—
Yuan Zhi	12,36	—
Shan Yu Rou	12,50	—
Yu Zhu	12,52	—
Du Huo	13,69	—
Gua Lou	13,74	—
Di Gu Pi	14,18	—
Lian Qiao	14,32	—
Ba Ji Tian	14,69	—
Tai Zi Shen	14,95	—
Bai Shao Yao	15,09	—
Pi Pa Ye	15,31	—
Ye Jiao Teng	15,65	—
Chen Pi	15,84	—
Jie Geng	16,08	—
Zhe Bei Mu	16,58	—
Jiao Gu Lan	17,53	—
He Huan Pi	17,76	—
Ren Dong Teng	17,81	—
Zhi Ke	18,30	—
Jin Yin Hua	18,70	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Long Yan Rou	18,72	—
Bai Mao Gen	18,86	—
Shan Yao	19,15	—
Ci Wu Jia	19,73	—
Tian Hua Fen	19,84	—
(Huai) Niu Xi	20,33	—
Zhi Mu	20,47	—
Ji Li	20,72	—
Huang Qi	20,78	—
Fo Shou	21,70	—
Hou Po	21,97	—
Chuang Mu Xiang	22,17	—
Qin Jiao	22,45	—
Tao Ren	22,48	—
Ma Huang	22,58	—
Da Zao	22,68	—
Chuan Lian Zi	23,16	—
Gan Cao	23,60	—
Bai Zi Ren	23,69	—
Shen Qu	23,90	—
Huang Qin	23,93	—
Fang Feng	24,06	—
Hong Jing Tian	24,32	—
Long Dan (Cao)	24,42	—
Sha Shen (Bei)	24,58	—
E Zhu	25,01	—
Gou Teng	25,34	—
Fu Zi	25,35	—
Bai Zhu	25,62	—
Lian Zi	25,92	—
Wu Wei Zi	26,20	—
Huo Ma Ren	26,46	—
Ban Xia (Jiang)	26,72	—
Rou Gui	26,72	—
Ji Xue Teng	26,78	—
Tian Men Dong	28,31	—
Mang Xiao	28,51	—
Sheng Jiang	28,75	—
(Shi) Chang Pu	29,68	—
Fu Ling	29,82	—
Dan Shen	29,95	—
Yin Yang Huo	30,58	—
Mai Ya	30,62	—
Gui Zhi	30,84	—
Suan Zao Ren	31,38	—
Yan Hu Suo	31,83	—
Lai Fu Zi	31,88	—
Mai Men Dong	32,15	—
Xie Bai	32,42	—
Qing Pi	32,59	—
Zhu Ru	33,04	—
Che Qian Zi	33,16	—
Tu Fu Ling	33,27	—
Yi Yi Ren	33,88	—
Mao Dong Qing	34,36	—
Ling Zhi	34,41	—
Zi Hua Di Ding	35,41	—
Bai Xian Pi	35,57	—
Xian He Cao	35,69	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fu Xiao Mai	36,13	—
Chai Hu	36,85	—
Dan Dou Chi	37,09	—
Wu Yao	37,48	—
Zi Su Zi	38,18	—
Ju Hua	38,28	—
Qiang Huo	38,76	—
Jiang Huang	39,22	—
Ban Zhi Lian	39,45	—
Xiang Fu	39,54	—
Chi Shao (Yao)	39,58	—
Zhu Ling	40,86	—
Fu Shen	41,21	—
Sha Ren	41,37	—
Bai He	41,88	—
Yu Jin	42,26	—
Hong Hua	42,49	—
Ma Huang Gen	43,76	—
Huang Lian	44,35	—
Cang Er Zi	44,84	—
(Bai) Dou Kou	45,21	—
Bai Bian Dou	46,11	—
Ku Shen	46,54	—
Niu Bang Zi	50,11	—

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
62414	62414	0,00	8,36
62649	62649	0,00	6,75
62413	62413	0,00	8,59
62650	62650	0,00	6,91

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Dang Gui Wei
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60308-2020-11-25
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	1	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	G312HS291SK1	62621	40	beim Lieferant
PhytoComm	Dang Gui Wei	G312HS291SK1	62622	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dang Gui Wei*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dang Gui Wei*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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	G312HS291SK1	62621 [†]	20
PhytoComm	Dang Gui Wei	G312HS291SK1	62622 [†]	20

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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.
- 857 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 519 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 *Dang Gui Wei* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Dang Gui Wei* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	0	0	0	857

Die Substanz/Substanzgruppe *Dang Gui Wei* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8345 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Dang Gui Wei* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dang Shen	7,60	—
Chen Pi	7,62	—
Yuan Zhi	7,99	—
Bai Shao Yao	8,06	—
Gua Lou	8,60	—
Yu Zhu	8,68	—
Chuan Xiong	9,70	—
Pi Pa Ye	10,21	—
Fo Shou	10,57	—
Dang Gui	10,65	—
Cang Zhu	10,98	—
San Qi	11,06	—
Tai Zi Shen	12,61	—
Ye Jiao Teng	13,14	—
Zhe Bei Mu	13,27	—
Gou Qi Zi	13,58	—
Shen Qu	13,66	—
Di Gu Pi	14,07	—
Ren Dong Teng	15,03	—
Shan Yao	15,83	—
Ji Li	15,83	—
He Huan Pi	15,91	—
Da Zao	16,32	—
Lian Qiao	16,39	—
Tian Men Dong	16,42	—
Ci Wu Jia	16,76	—
Bai Zi Ren	16,77	—
Long Yan Rou	17,53	—
Tao Ren	17,88	—
Lian Zi	18,14	—
Rou Gui	19,30	—
Tian Hua Fen	19,71	—
Shan Yu Rou	19,82	—
Huo Ma Ren	20,60	—
Tu Fu Ling	20,75	—
Jiao Gu Lan	20,92	—
Gou Teng	21,26	—
Gui Zhi	22,64	—
Zhi Ke	22,77	—
Sheng Jiang	22,98	—
Ma Huang	23,31	—
Fu Zi	23,33	—
Fu Ling	23,35	—
Ban Xia (Jiang)	23,36	—
Jin Yin Hua	23,36	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Hong Jing Tian	23,51	—
Chuang Mu Xiang	23,54	—
Zhi Mu	23,91	—
Bai Zhu	24,79	—
Ling Zhi	24,82	—
Ji Xue Teng	25,15	—
Hou Po	25,49	—
Dan Shen	25,62	—
Fu Xiao Mai	26,02	—
Jie Geng	26,35	—
Bai Xian Pi	26,59	—
Zhu Ru	26,72	—
Huang Qin	27,35	—
Wu Wei Zi	27,93	—
Mao Dong Qing	28,07	—
Yi Yi Ren	29,15	—
Gan Cao	29,49	—
Yin Yang Huo	29,60	—
Suan Zao Ren	29,83	—
Che Qian Zi	31,78	—
Chai Hu	31,85	—
Dan Dou Chi	31,89	—
Ma Huang Gen	32,11	—
Mu Dan Pi	32,66	—
Yan Hu Suo	33,39	—
Yu Jin	35,88	—
Sang Zhi	35,88	—
Mai Men Dong	36,50	—
Fu Shen	37,05	—
Qiang Huo	37,59	—
Chi Shao (Yao)	39,19	—
Zi Hua Di Ding	40,96	—
Qing Pi	41,70	—
Mang Xiao	42,62	—
Huang Lian	45,41	—
Chuan Lian Zi	47,84	—
Huang Qi	48,16	—
Cang Er Zi	48,56	—

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
62621	62621	0,00	7,60
62622	62622	0,00	7,60

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Dang Shen
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60000-2020-11-25
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	2	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	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 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dang Shen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dang Shen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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	G077HS352RQ1	62369 [†]	20
PhytoComm	Dang Shen	G077HS352RQ1	62370 [†]	20
PhytoComm	Dang Shen	G077HS352SG1	62673 [†]	20
PhytoComm	Dang Shen	G077HS352SG1	62674 [†]	20

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 849 Spektren von 13 *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 *Dang Shen* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Dang Shen* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	19 320
Typ B	1	76	4	9836
Typ C	0	0	8	849

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:

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem 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 % (> 99,9632 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	99,9842 % (> 99,9483 %)	95,0000 % (> 91,2500 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8253 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Dang Shen* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yuan Zhi	5,51	—
Chen Pi	8,06	—
Bai Shao Yao	8,40	—
Dang Gui Wei	8,43	—
Fo Shou	8,62	—
Tian Men Dong	9,72	—
Chuan Xiong	10,01	—
Pi Pa Ye	11,32	—
Di Gu Pi	13,03	—
San Qi	13,33	—
Dang Gui	13,34	—
Gua Lou	13,40	—
Ye Jiao Teng	13,41	—
Shen Qu	14,59	—
Shan Yao	14,99	—
Yu Zhu	15,55	—
Cang Zhu	15,76	—
Zhi Mu	16,24	—
He Huan Pi	16,63	—
Da Zao	17,10	—
Tai Zi Shen	17,26	—
Ji Li	17,39	—
Ci Wu Jia	17,47	—
Rou Gui	17,56	—
Shan Yu Rou	17,82	—
Lian Zi	17,95	—
Ren Dong Teng	18,86	—
Gou Qi Zi	20,02	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fu Xiao Mai	20,08	—
Bai Zi Ren	20,43	—
Chuang Mu Xiang	20,50	—
Tao Ren	20,77	—
Zhe Bei Mu	21,07	—
Lian Qiao	21,29	—
Gui Zhi	21,42	—
Tu Fu Ling	21,50	—
Jie Geng	21,72	—
Fu Ling	21,79	—
Tian Hua Fen	22,26	—
Long Yan Rou	23,11	—
Huo Ma Ren	23,14	—
Sheng Jiang	23,60	—
Ling Zhi	24,84	—
Gou Teng	24,92	—
Mai Men Dong	25,50	—
Jiao Gu Lan	25,52	—
Ban Xia (Jiang)	25,76	—
Zhu Ru	26,72	—
Bai Xian Pi	27,40	—
Bai Zhu	28,43	—
Zhi Ke	28,73	—
Suan Zao Ren	29,03	—
Ji Xue Teng	29,35	—
Jin Yin Hua	29,80	—
Yi Yi Ren	29,81	—
Fu Zi	30,03	—
Mao Dong Qing	30,04	—
Dan Shen	30,89	—
Huang Qin	31,28	—
Hou Po	31,65	—
Ma Huang	31,77	—
Gan Cao	32,12	—
Hong Jing Tian	32,27	—
Wu Wei Zi	32,67	—
Ma Huang Gen	34,73	—
Mu Dan Pi	35,30	—
Che Qian Zi	36,84	—
Yin Yang Huo	36,86	—
Dan Dou Chi	37,44	—
Fu Shen	38,17	—
Chai Hu	38,23	—
Yu Jin	38,93	—
Yan Hu Suo	38,95	—
Sang Zhi	41,82	—
Mang Xiao	43,24	—
Chi Shao (Yao)	44,17	—
Qiang Huo	44,89	—
Huang Qi	48,54	—
Chuan Lian Zi	48,80	—
Qing Pi	49,02	—
Zi Hua Di Ding	49,95	—

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
62674	62674	0,00	5,51
62673	62673	0,00	5,75
62370	62370	0,00	9,73
62369	62369	0,00	9,78

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Di Fu Zi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	10002264-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 856 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 518 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	0	0	1	856

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8367 %)	k.A. (k.A.)

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Di Fu Zi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Guang Huo Xiang	30,42	–
Hua Shi	45,99	–
Wu Mei	56,22	–

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	30,86
62737	62737	0,00	30,42

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Di Gu Pi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60036-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 240 Spektren aus insgesamt 241 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9797 Spektren aus insgesamt 241 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 853 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 517 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	0	239	1	19 240
Typ B	2	118	2	9795
Typ C	6	1	3	847

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem 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	100,0000 % (> 99,9631 %)	99,5833 % (> 98,3333 %)
Typ B	99,9763 % (> 99,9403 %)	98,3333 % (> 95,8333 %)
Typ C	99,5556 % (> 98,9690 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Di Gu Pi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sheng Jiang	4,88	—
He Huan Pi	4,92	—
Gui Zhi	5,78	—
Ci Wu Jia	6,24	—
Ban Xia (Jiang)	8,11	—
Bai Shao Yao	8,89	—
Sang Zhi	9,17	—
Fu Xiao Mai	9,23	—
Tao Ren	9,39	—
Yi Yi Ren	10,20	—
Rou Gui	10,50	—
Zhu Ru	10,58	—
Jie Geng	10,71	—
Bai Zi Ren	10,83	—
Shen Qu	10,92	—
Zhe Bei Mu	11,00	—
Lian Zi	12,55	—
Ji Li	12,85	—
Fu Ling	13,01	—
Tai Zi Shen	13,20	—
Gou Teng	13,83	—
Ling Zhi	14,29	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ye Jiao Teng	14,54	—
Huo Ma Ren	14,71	—
Fo Shou	14,94	—
Bai Zhu	15,64	—
Tian Hua Fen	15,75	—
Gua Lou	16,16	—
Bai Xian Pi	16,32	—
Ji Xue Teng	16,90	—
Qing Pi	17,35	—
Pi Pa Ye	18,61	—
Huang Qi	18,87	—
Yuan Zhi	19,29	—
Shan Yao	19,43	—
Tian Men Dong	20,33	—
Ma Huang Gen	20,44	—
Qin Jiao	20,84	—
Long Yan Rou	21,08	—
Du Huo	21,26	—
San Qi	21,71	—
Chen Pi	21,94	—
Mu Dan Pi	22,18	—
Tu Fu Ling	22,30	—
Lian Qiao	22,96	—
Bai Mao Gen	23,11	—
Da Zao	23,29	—
Yu Jin	23,31	—
Fu Shen	23,50	—
Chi Shao (Yao)	23,61	—
Ren Dong Teng	24,00	—
Chuan Lian Zi	24,12	—
Chuan Xiong	24,33	—
Bai He	25,05	—
Dang Gui	25,12	—
Lai Fu Zi	25,35	—
Dang Shen	25,68	—
Qiang Huo	26,02	—
Cang Er Zi	26,90	—
Mai Men Dong	27,49	—
Yan Hu Suo	27,50	—
Wu Wei Zi	28,69	—
Ban Zhi Lian	28,93	—
Chai Hu	29,13	—
Fu Zi	29,34	—
Jin Yin Hua	29,63	—
Shan Yu Rou	30,58	—
E Zhu	30,88	—
Mang Xiao	30,90	—
Xiang Fu	31,33	—
Zhi Ke	31,54	—
Dan Dou Chi	31,57	—
(Huai) Niu Xi	31,63	—
(Shi) Chang Pu	31,69	—
Jiao Gu Lan	31,77	—
Ba Ji Tian	31,91	—
Dan Shen	32,07	—
Mai Ya	32,10	—
Zi Su Zi	32,49	—
Ku Shen	32,58	—
Niu Bang Zi	32,65	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dang Gui Wei	33,06	—
Yu Zhu	34,00	—
Cang Zhu	34,41	—
Mao Dong Qing	35,65	—
Gan Cao	35,98	—
Huang Qin	36,04	—
Hou Po	36,35	—
Zhi Mu	36,63	—
Yin Yang Huo	36,86	—
Pu Gong Ying	36,91	—
Sha Shen (Bei)	37,27	—
Gou Qi Zi	38,57	—
Ma Huang	38,59	—
Huang Lian	39,70	—
Che Qian Zi	39,99	—
Jiang Huang	41,35	—
Du Zhong	41,96	—
Xie Bai	42,64	—
Long Dan (Cao)	42,83	—
Suan Zao Ren	43,60	—
Fang Feng	43,72	—
Hong Jing Tian	43,82	—
Zi Hua Di Ding	44,10	—
Bai Bian Dou	44,50	—
Wu Yao	45,32	—
Dong Gua Zi	45,65	—
Yi Mu Cao	47,81	—
(Bai) Dou Kou	48,08	—
Zhu Ling	48,72	—
Huang Bai	48,73	—

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
62212	62212	0,00	9,33
62692	62692	0,00	4,88
62348	62348	0,00	9,47
62211	62211	0,00	9,90
62347	62347	0,00	9,17
62691	62691	0,00	5,25

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 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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Dong Gua Zi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60202-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *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 *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

- 856 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 518 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	0	0	1	856

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8367 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz 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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Dong Gua Zi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Shan Yao	29,21	—
Ku Shen	29,39	—
Shen Qu	34,05	—
Mang Xiao	40,49	—
Zhi Zi	40,68	—
Di Gu Pi	45,42	—
Sang Zhi	47,07	—
Cang Er Zi	47,11	—
Bai Bian Dou	47,21	—
Wu Wei Zi	47,69	—
Zi Su Zi	47,78	—
Bai Shao Yao	47,91	—
San Qi	48,79	—
Gan Cao	50,26	—

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
62514	62514	0,00	29,56
62513	62513	0,00	29,21

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Du Huo
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	50259-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *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

- 854 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 517 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	2	0	3	852

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,8802 % (> 99,2942 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz 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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Du Huo* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Mu Dan Pi	10,22	—
Dang Gui	12,04	—
Bai Mao Gen	14,22	—
Fang Feng	16,26	—
(Shi) Chang Pu	16,32	—
Ba Ji Tian	19,41	—
Huang Qi	20,69	—
Sang Zhi	21,10	—
Ju Hua	22,31	—
Di Gu Pi	23,52	—
Chen Pi	23,58	—
(Huai) Niu Xi	24,19	—
Wu Yao	24,37	—
Qing Pi	24,51	—
Ji Li	25,29	—
Tian Hua Fen	25,73	—
Xiang Fu	26,64	—
Jie Geng	29,03	—
Xian He Cao	29,05	—
E Zhu	30,09	—
Xie Bai	30,72	—
Gui Zhi	31,36	—
Mang Xiao	31,60	—
Bai Zhu	32,53	—
Qin Jiao	33,15	—
Gua Lou	33,26	—
Shan Yao	33,50	—
Jiang Huang	34,36	—
Sha Ren	34,51	—
He Huan Pi	35,45	—
Zhi Ke	35,65	—
Yu Jin	35,68	—
Sha Shen (Bei)	36,18	—
Yan Hu Suo	37,29	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chi Shao (Yao)	38,39	—
Chuan Lian Zi	38,97	—
Zi Su Zi	38,97	—
Lai Fu Zi	39,09	—
(Bai) Dou Kou	39,51	—
Ku Shen	39,68	—
Da Zao	39,92	—
Gu Sui Bu	40,59	—
Qiang Huo	41,01	—
Sheng Jiang	41,62	—
Yuan Zhi	42,27	—
Long Dan (Cao)	42,68	—
He Shou Wu	43,70	—
Sang Ji Sheng	44,90	—
Hong Jing Tian	45,98	—
Niu Bang Zi	46,25	—
Wu Wei Zi	46,28	—
Cang Er Zi	46,62	—
Pu Gong Ying	47,00	—
Fu Zi	48,15	—
San Qi	49,15	—
Mai Men Dong	49,15	—
Sang Bai Pi	49,54	—
Mai Ya	49,80	—
Tu Fu Ling	49,82	—
Mao Dong Qing	50,00	—

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	10,22
62391	62391	0,00	10,50

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Du Zhong
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60214-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 240 Spektren aus insgesamt 241 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9797 Spektren aus insgesamt 241 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	G101H0736522	5
Phytocomm	Du Zhong	g101h076521	1

- 849 Spektren von 13 *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 *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	240	0	19 240
Typ B	1	118	2	9796
Typ C	0	0	8	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 *Du Zhong* 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 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	99,9921 % (> 99,9561 %)	98,3333 % (> 95,8333 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8253 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Du Zhong* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Mao Dong Qing	4,57	—
Yu Jin	4,76	—
Ling Zhi	7,90	—
Qiang Huo	8,14	—
Hou Po	9,25	—
Bai Xian Pi	10,60	—
Zi Hua Di Ding	10,93	—
Yin Yang Huo	11,20	—
Jing Jie	13,00	—
Dan Dou Chi	13,22	—
Yan Hu Suo	13,31	—
Sang Bai Pi	13,50	—
Qing Pi	13,68	—
Dan Zhu Ye	13,78	—
Jiao Gu Lan	14,32	—
Mu Dan Pi	14,60	—
Shan Yao	14,61	—
Shen Qu	14,94	—
Ye Jiao Teng	15,52	—
Che Qian Zi	16,35	—
Chai Hu	17,45	—
Pi Pa Ye	17,92	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dan Shen	17,96	—
Ji Li	18,46	—
Ren Dong Teng	18,47	—
Sha Ren	19,07	—
Tu Fu Ling	19,10	—
Huang Bai	19,31	—
Chuan Xiong	19,34	—
Hong Jing Tian	19,42	—
Lian Zi	19,97	—
Wu Jia Pi	20,10	—
Huang Lian	20,77	—
Ji Xue Teng	20,92	—
Yuan Zhi	21,29	—
Nü Zhen Zi	21,57	—
Ma Huang	21,62	—
Pu Gong Ying	21,77	—
Zhi Ke	22,00	—
Jin Yin Hua	23,44	—
Yin Chen Hao	23,54	—
Xi Xian Cao	23,93	—
Lian Qiao	25,29	—
Bai Shao Yao	26,21	—
Wu Wei Zi	26,30	—
Sang Ji Sheng	26,34	—
Ma Huang Gen	26,37	—
Di Gu Pi	26,40	—
Bu Gu Zhi	26,50	—
He Huan Pi	26,84	—
He Shou Wu	27,88	—
Gua Lou	28,08	—
Gou Teng	28,24	—
Rou Gui	29,06	—
Fu Zi	29,19	—
Xian He Cao	30,09	—
Sheng Jiang	30,63	—
Chen Pi	30,79	—
Xuan Shen	30,99	—
Jin Qian Cao	31,01	—
Cang Zhu	31,06	—
Sang Ye	31,27	—
Gui Zhi	31,79	—
Gou Qi Zi	32,04	—
Wang Bu Liu Xing	32,07	—
Yi Mu Cao	33,03	—
Yi Yi Ren	35,01	—
Huo Ma Ren	35,39	—
E Zhu	35,90	—
Wu Zhu Yu	36,52	—
Zhi Shi	36,97	—
Wu Mei	37,18	—
Tian Hua Fen	37,40	—
Fu Ling	37,84	—
Gu Sui Bu	37,87	—
Jiang Huang	37,88	—
Ban Zhi Lian	38,21	—
Mang Xiao	38,75	—
Qing Hao	38,81	—
Cang Er Zi	39,10	—
Huang Bo	39,16	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ge Gen	39,21	—
Da Zao	39,33	—
Tao Ren	39,51	—
Zhe Bei Mu	40,30	—
Yu Xing Cao	40,84	—
Chi Shao (Yao)	41,26	—
Sang Zhi	41,36	—
Xin Yi	41,94	—
Hong Hua	42,13	—
Suan Zao Ren	42,16	—
Bai Zi Ren	42,43	—
Jie Geng	42,57	—
Shan Yu Rou	42,63	—
Tai Zi Shen	43,35	—
Huang Qin	43,78	—
Fu Shen	44,64	—
Zi Su Zi	44,72	—
Ban Xia (Jiang)	45,21	—
Chuan Lian Zi	45,33	—
Bai Mao Gen	45,93	—
Bai Bian Dou	46,43	—
San Qi	46,85	—
Bai Zhu	47,80	—
Xia Ku Cao	47,90	—
Ci Wu Jia	48,11	—
Wu Yao	48,59	—
Hu Zhang	48,75	—
Dang Gui	49,25	—
Zhu Ru	49,28	—
Hua Shi	49,55	—
Yu Zhu	49,71	—
Dang Shen	49,78	—
Sha Shen (Bei)	49,87	—
Chuang Mu Xiang	50,03	—

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
62730	62730	0,00	4,76
62580	62580	0,00	4,69
62336	62336	0,00	13,45
62335	62335	0,00	13,00
62579	62579	0,00	4,57
62729	62729	0,00	4,92

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	E Zhu
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	50344-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 853 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	1	0	4	852

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,8450 % (> 99,2584 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *E Zhu* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ji Li	15,57	—
Cang Er Zi	16,32	—
Jiang Huang	17,76	—
Sha Shen (Bei)	18,60	—
(Bai) Dou Kou	22,56	—
Gui Zhi	23,13	—
Sha Ren	23,45	—
Yan Hu Suo	24,02	—
He Huan Pi	24,77	—
Mang Xiao	24,99	—
Niu Bang Zi	26,07	—
Chuan Lian Zi	26,16	—
Bai Bian Dou	26,89	—
Wang Bu Liu Xing	29,37	—
Ba Ji Tian	29,88	—
Lai Fu Zi	30,07	—
Sang Zhi	30,07	—
Zi Su Zi	30,50	—
Sheng Jiang	30,58	—
San Qi	31,15	—
Mu Dan Pi	31,20	—
Shan Yao	32,44	—
Chen Pi	32,84	—
Zhu Ling	33,04	—
Di Gu Pi	34,88	—
Du Huo	35,15	—
Yuan Zhi	37,12	—
Yu Jin	37,73	—
(Huai) Niu Xi	38,50	—
Mai Ya	38,52	—
Fu Ling	40,14	—
Xiang Fu	40,47	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dang Gui	40,56	—
Rou Gui	40,80	—
Xie Bai	41,14	—
Xian He Cao	41,58	—
Wu Yao	41,72	—
Long Dan (Cao)	41,75	—
Fang Feng	42,61	—
Huang Lian	42,87	—
Jie Geng	43,89	—
Tian Hua Fen	44,12	—
Da Zao	44,79	—
Ban Zhi Lian	45,20	—
Du Zhong	45,84	—
(Shi) Chang Pu	46,08	—
Qing Pi	46,15	—
Zhi Ke	46,19	—
Bai Xian Pi	47,34	—
Qiang Huo	47,35	—
Xin Yi	48,15	—
Xi Xian Cao	48,50	—
Lian Zi	48,82	—
Fu Zi	49,16	—
Huang Qi	49,59	—
Dan Dou Chi	49,73	—
Hong Jing Tian	49,86	—
Tu Fu Ling	49,91	—
Gou Teng	50,02	—

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	15,92

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Fang Feng
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	50261-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 850 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	2	0	7	848

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,7674 % (> 99,1802 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Fang Feng* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chen Pi	11,82	—
Ju Hua	13,27	—
Du Huo	15,28	—
Dang Gui	20,94	—
Mu Dan Pi	22,45	—
Wu Yao	22,65	—
Ba Ji Tian	23,48	—
Xie Bai	23,81	—
He Huan Pi	23,97	—
Gu Sui Bu	24,31	—
Bai Mao Gen	24,73	—
(Shi) Chang Pu	25,28	—
Huang Qi	26,02	—
Qiang Huo	26,93	—
Gui Zhi	26,99	—
Sang Zhi	28,12	—
Ji Li	28,61	—
Qing Pi	29,55	—
Hong Jing Tian	30,47	—
Xian He Cao	30,54	—
Jiang Huang	30,63	—
Mang Xiao	30,79	—
Gua Lou	31,05	—
Sha Ren	32,21	—
Yu Jin	33,25	—
Di Gu Pi	33,99	—
(Huai) Niu Xi	34,24	—
Sang Ji Sheng	34,41	—
E Zhu	35,02	—
He Shou Wu	35,21	—
Xiang Fu	36,01	—
Jie Geng	36,03	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tian Hua Fen	36,69	—
Wu Zhu Yu	37,56	—
Ku Shen	37,59	—
Shan Yao	37,79	—
Yan Hu Suo	38,01	—
Sang Bai Pi	38,32	—
Zi Su Zi	39,66	—
Zhi Ke	40,05	—
Huang Bo	40,74	—
Yin Chen Hao	41,43	—
Lai Fu Zi	42,30	—
Xu Duan	42,47	—
Da Zao	42,86	—
Sheng Jiang	43,35	—
(Bai) Dou Kou	43,78	—
Bai Zhu	44,00	—
Niu Bang Zi	44,43	—
Nü Zhen Zi	45,44	—
Yi Mu Cao	46,17	—
Cang Er Zi	46,84	—
Chuan Lian Zi	46,93	—
Yuan Zhi	46,97	—
Ge Gen	46,98	—
Xin Yi	47,08	—
Chi Shao (Yao)	47,37	—
Qin Jiao	48,12	—
Fu Zi	48,28	—
Bai Bian Dou	48,36	—

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	12,49
62307	62307	0,00	11,82

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Fo Shou
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60119-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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.
- 857 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 519 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	19 399
Typ B	0	39	1	9877
Typ C	0	0	0	857

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	99,9960 % (> 99,9777 %)	98,7500 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	97,5000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8345 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Fo Shou* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gua Lou	4,49	—
Chen Pi	7,34	—
Tian Men Dong	8,96	—
Ye Jiao Teng	9,11	—
Tao Ren	10,99	—
Bai Shao Yao	11,59	—
Tai Zi Shen	12,09	—
Rou Gui	12,60	—
He Huan Pi	12,70	—
Dang Shen	13,10	—
Di Gu Pi	13,33	—
Shen Qu	13,71	—
Da Zao	14,07	—
Yu Zhu	14,42	—
Zhe Bei Mu	14,71	—
Ci Wu Jia	14,89	—
Long Yan Rou	14,89	—
Ban Xia (Jiang)	15,15	—
Lian Zi	15,46	—
Gui Zhi	15,79	—
Yuan Zhi	16,29	—
Pi Pa Ye	16,55	—
Sheng Jiang	16,96	—
Ji Li	17,05	—
Bai Zi Ren	17,37	—
Chuan Xiong	17,49	—
Dang Gui Wei	17,66	—
Fu Xiao Mai	17,83	—
Gou Teng	18,09	—
Bai Xian Pi	18,31	—
Tu Fu Ling	18,91	—
Fu Ling	19,29	—
San Qi	20,49	—
Ren Dong Teng	21,26	—
Ling Zhi	21,68	—
Huo Ma Ren	21,83	—
Shan Yao	22,32	—
Cang Zhu	22,37	—
Ji Xue Teng	22,41	—
Ma Huang Gen	23,38	—
Zhu Ru	23,48	—
Lian Qiao	24,39	—
Ma Huang	24,42	—
Dang Gui	25,53	—
Yi Yi Ren	25,65	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tian Hua Fen	25,72	—
Fu Shen	26,34	—
Dan Shen	27,10	—
Shan Yu Rou	27,57	—
Zhi Ke	27,62	—
Jiao Gu Lan	28,21	—
Fu Zi	28,23	—
Bai Zhu	28,27	—
Gou Qi Zi	29,38	—
Jie Geng	29,70	—
Huang Qin	30,61	—
Hong Jing Tian	30,63	—
Dan Dou Chi	31,31	—
Yin Yang Huo	31,73	—
Yu Jin	32,02	—
Jin Yin Hua	33,14	—
Mao Dong Qing	33,36	—
Zhi Mu	33,48	—
Chai Hu	33,84	—
Yan Hu Suo	35,63	—
Hou Po	36,24	—
Wu Wei Zi	36,86	—
Chuang Mu Xiang	38,45	—
Sang Zhi	38,79	—
Gan Cao	40,12	—
Mang Xiao	40,93	—
Suan Zao Ren	41,40	—
Che Qian Zi	42,36	—
Qiang Huo	42,44	—
Mai Men Dong	43,25	—
Chi Shao (Yao)	46,74	—
Chuan Lian Zi	46,78	—
Mu Dan Pi	47,02	—
Huang Lian	47,95	—

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	6,48
62420	62420	0,00	4,49

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 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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Fu Ling
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	50260-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 845 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 *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	19 320
Typ B	0	80	0	9837
Typ C	0	0	12	845

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 % (> 99,9632 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9282 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8248 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Fu Ling* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yi Yi Ren	8,74	—
Gui Zhi	8,95	—
Sheng Jiang	9,10	—
Rou Gui	9,36	—
Gou Teng	12,66	—
Ma Huang Gen	13,46	—
Fu Xiao Mai	13,76	—
Ji Xue Teng	13,87	—
Zhu Ru	14,23	—
Fu Shen	14,75	—
He Huan Pi	14,88	—
Bai Xian Pi	15,47	—
Ci Wu Jia	15,87	—
Lian Zi	16,23	—
Ling Zhi	16,73	—
Ji Li	17,27	—
Tao Ren	17,33	—
Ren Dong Teng	17,83	—
Huo Ma Ren	19,25	—
Di Gu Pi	21,40	—
Tai Zi Shen	21,81	—
Bai Zi Ren	21,93	—
Bai Shao Yao	22,25	—
Ye Jiao Teng	22,92	—
Fo Shou	22,94	—
Shen Qu	24,29	—
Zhe Bei Mu	25,04	—
Chen Pi	25,18	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tian Men Dong	25,26	—
Dan Dou Chi	25,74	—
Ban Xia (Jiang)	25,92	—
Yu Jin	26,01	—
Long Yan Rou	29,17	—
Tu Fu Ling	29,25	—
Mao Dong Qing	29,97	—
Gua Lou	30,65	—
Tian Hua Fen	30,89	—
Da Zao	30,95	—
Shan Yao	31,07	—
Chai Hu	31,49	—
Yuan Zhi	31,76	—
Dan Shen	32,39	—
Chuan Xiong	33,36	—
Lian Qiao	34,84	—
Dang Shen	35,80	—
Mang Xiao	36,01	—
Pi Pa Ye	36,13	—
Yin Yang Huo	36,24	—
Yan Hu Suo	36,35	—
Jiao Gu Lan	37,12	—
Dang Gui Wei	39,73	—
Hong Jing Tian	41,14	—
Yu Zhu	41,83	—
San Qi	42,02	—
Zhi Ke	42,52	—
Che Qian Zi	42,75	—
Jie Geng	43,55	—
Fu Zi	43,75	—
Qiang Huo	44,88	—
Mai Men Dong	45,08	—
Shan Yu Rou	45,12	—
Cang Zhu	45,52	—
Sang Zhi	46,21	—
Chuan Lian Zi	46,72	—
Bai Zhu	46,73	—
Wu Wei Zi	48,12	—
Huang Qin	48,87	—
Huang Lian	49,35	—
Hou Po	49,81	—

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
62429	62429	0,00	9,53
62598	62598	0,00	8,95
62597	62597	0,00	9,28
62430	62430	0,00	8,74

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Fu Shen
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60004-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 853 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	1	0	4	852

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,8837 % (> 99,2972 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Fu Shen* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yi Yi Ren	6,69	—
Ma Huang Gen	7,64	—
Rou Gui	11,61	—
Fu Ling	13,07	—
Gui Zhi	13,36	—
Fu Xiao Mai	13,63	—
Sheng Jiang	14,03	—
Ji Xue Teng	18,11	—
Ban Xia (Jiang)	18,47	—
Gou Teng	19,13	—
Zhu Ru	20,06	—
Di Gu Pi	22,58	—
Long Yan Rou	24,48	—
Bai Xian Pi	24,96	—
He Huan Pi	25,98	—
Ling Zhi	26,55	—
Bai Zi Ren	26,63	—
Bai Shao Yao	26,80	—
Lian Zi	27,20	—
Fo Shou	27,45	—
Ji Li	28,25	—
Tian Men Dong	29,61	—
Da Zao	29,95	—
Tao Ren	30,05	—
Shen Qu	30,80	—
Ye Jiao Teng	31,15	—
Huo Ma Ren	31,79	—
Chen Pi	32,60	—
Tai Zi Shen	32,88	—
Ci Wu Jia	33,08	—
Gua Lou	36,64	—
Yuan Zhi	37,59	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zhe Bei Mu	37,79	—
Tu Fu Ling	38,60	—
Ren Dong Teng	39,00	—
Mang Xiao	39,72	—
Pi Pa Ye	40,10	—
Yu Jin	41,08	—
Dan Dou Chi	41,20	—
Chuan Xiong	41,87	—
Dang Shen	42,82	—
Tian Hua Fen	43,12	—
Dan Shen	43,88	—
Lian Qiao	44,63	—
Yan Hu Suo	44,71	—
Shan Yu Rou	45,16	—
Shan Yao	45,51	—
Jiao Gu Lan	48,05	—
Huang Qin	50,54	—

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	7,18
62618	62618	0,00	6,69

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Fu Xiao Mai**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 25.11.2020
Berichtsnummer 60081-2020-11-25
Ausführende Firma HiperScan GmbH
Weißeritzstraße 3
01067 Dresden
Germany

Relevante Substanznamen

Fu Xiao Mai; Tritici aestivi 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	2	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	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 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fu Xiao Mai*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fu Xiao Mai*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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	G244HS021RT1	62423 [†]	20
PhytoComm	Fu Xiao Mai	G244HS021RT1	62424 [†]	20
PhytoComm	Fu Xiao Mai	G244HS021SK1	62631 [†]	20
PhytoComm	Fu Xiao Mai	G244HS021SK1	62632 [†]	20

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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.
- 857 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 519 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	7	153	7	19 313
Typ B	7	67	13	9830
Typ C	0	0	0	857

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	99,9815 % (> 99,9631 %)	95,6250 % (> 93,7500 %)
Typ B	99,9288 % (> 99,8929 %)	83,7500 % (> 80,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8345 %)	k.A. (k.A.)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie 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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Fu Xiao Mai* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yi Yi Ren	2,71	—
Zhu Ru	3,67	—
Rou Gui	6,07	—
Sheng Jiang	6,59	—
Fu Ling	7,37	—
Gui Zhi	7,46	—
Di Gu Pi	8,03	—
Bai Shao Yao	8,75	—
He Huan Pi	9,06	—
Ci Wu Jia	9,11	—
Ji Li	10,97	—
Fu Shen	11,40	—
Ban Xia (Jiang)	11,88	—
Lian Zi	12,26	—
Tao Ren	12,68	—
Shen Qu	12,73	—
Bai Zi Ren	13,08	—
Ma Huang Gen	13,56	—
Ling Zhi	14,40	—
Gou Teng	15,80	—
Ji Xue Teng	15,99	—
Zhe Bei Mu	16,67	—
Gua Lou	17,21	—
Bai Xian Pi	18,60	—
Huo Ma Ren	18,68	—
Yuan Zhi	19,42	—
Tian Hua Fen	19,59	—
Ye Jiao Teng	19,97	—
Tai Zi Shen	20,41	—
Fo Shou	20,57	—
Shan Yao	20,59	—
Pi Pa Ye	22,24	—
Yu Jin	22,60	—
Tian Men Dong	22,61	—
Chen Pi	24,74	—
Long Yan Rou	24,87	—
Tu Fu Ling	25,62	—
Ren Dong Teng	26,40	—
Da Zao	26,47	—
Lian Qiao	27,84	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dang Shen	28,14	—
Chuan Xiong	29,20	—
Shan Yu Rou	31,39	—
Yan Hu Suo	32,25	—
San Qi	33,75	—
Fu Zi	34,34	—
Jiao Gu Lan	35,90	—
Zhi Mu	36,05	—
Dan Dou Chi	36,46	—
Dang Gui Wei	36,66	—
Mao Dong Qing	36,87	—
Dan Shen	36,93	—
Jin Yin Hua	37,92	—
Zhi Ke	38,62	—
Yu Zhu	39,44	—
Wu Wei Zi	39,49	—
Chai Hu	39,57	—
Suan Zao Ren	40,14	—
Mang Xiao	41,06	—
Huang Qin	41,15	—
Dang Gui	41,37	—
Yin Yang Huo	41,87	—
Hou Po	42,75	—
Che Qian Zi	43,28	—
Cang Zhu	43,55	—
Jie Geng	48,04	—
Mai Men Dong	49,92	—
Ma Huang	49,97	—

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
62424	62424	0,00	2,71
62631	62631	0,00	4,31
62632	62632	0,00	2,72
62423	62423	0,00	4,68

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Fu Zi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	50884-2020-11-25
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	2	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	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 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fu Zi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fu Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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	G005H0801723	62225 [†]	20
PhytoComm	Fu Zi	G005H0801723	62226 [†]	20
PhytoComm	Fu Zi	G005HS158SP1	62699 [†]	20
PhytoComm	Fu Zi	G005HS158SP1	62700 [†]	20

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 853 Spektren von 13 *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 *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	157	3	19 320
Typ B	1	75	5	9836
Typ C	1	0	4	852

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 % (> 99,9632 %)	98,1250 % (> 96,2500 %)
Typ B	99,9842 % (> 99,9483 %)	93,7500 % (> 90,0000 %)
Typ C	99,8837 % (> 99,2972 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Fu Zi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Shan Yao	3,68	—
Pi Pa Ye	4,24	—
Ren Dong Teng	7,19	—
Lian Qiao	7,68	—
Ji Li	8,25	—
Gui Zhi	9,13	—
Hou Po	9,68	—
Tian Hua Fen	9,82	—
Jin Yin Hua	10,16	—
Gua Lou	10,20	—
Chuan Xiong	10,44	—
Bai Zi Ren	10,60	—
Shen Qu	10,69	—
Huo Ma Ren	11,28	—
Bai Shao Yao	12,56	—
Yan Hu Suo	13,24	—
Jiang Huang	13,46	—
Ji Xue Teng	13,70	—
Yuan Zhi	14,00	—
Che Qian Zi	14,27	—
Tai Zi Shen	14,29	—
Jiao Gu Lan	14,62	—
He Huan Pi	14,76	—
Lian Zi	14,97	—
Cang Zhu	15,29	—
Zhe Bei Mu	15,52	—
Ling Zhi	15,76	—
Dan Shen	15,86	—
Chen Pi	15,93	—
Wu Yao	16,23	—
Chai Hu	16,35	—
Fu Ling	16,83	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tu Fu Ling	17,05	—
Yu Jin	17,15	—
Tao Ren	17,39	—
Sha Ren	17,88	—
Dan Dou Chi	18,30	—
San Qi	18,54	—
Mao Dong Qing	18,56	—
Ma Huang	18,59	—
Gou Teng	18,61	—
Ye Jiao Teng	18,82	—
Wu Wei Zi	18,84	—
Yin Yang Huo	18,93	—
Hong Jing Tian	19,01	—
Bai Xian Pi	19,27	—
Hu Zhang	19,61	—
Qing Pi	19,85	—
Sheng Jiang	19,93	—
Di Gu Pi	20,76	—
Qiang Huo	21,31	—
Mu Dan Pi	21,53	—
Yu Zhu	21,72	—
Xin Yi	21,79	—
Dang Gui	21,91	—
Sang Ye	21,93	—
Zhu Ru	21,95	—
Ban Xia (Jiang)	22,21	—
Gou Qi Zi	22,38	—
Shan Yu Rou	22,57	—
Ci Wu Jia	22,86	—
Dang Shen	23,09	—
Xiang Fu	23,43	—
Da Zao	23,82	—
(Shi) Chang Pu	24,26	—
Dang Gui Wei	24,26	—
Gu Sui Bu	24,69	—
(Bai) Dou Kou	24,82	—
Suan Zao Ren	25,41	—
Yi Yi Ren	25,52	—
Zhi Ke	25,59	—
Ma Huang Gen	25,63	—
Xi Xian Cao	25,66	—
Huang Bo	25,97	—
Rou Gui	26,64	—
Huang Qin	27,00	—
Huang Lian	27,26	—
Yi Mu Cao	27,62	—
Pu Gong Ying	28,21	—
Zi Hua Di Ding	28,84	—
Fo Shou	28,88	—
Han Lian Cao	29,15	—
Fu Xiao Mai	29,40	—
Wu Zhu Yu	29,65	—
Du Zhong	30,14	—
Xu Duan	30,37	—
Chuang Mu Xiang	30,47	—
Gan Cao	31,07	—
Bai Hua She She Cao	32,15	—
Xian He Cao	32,21	—
Cang Er Zi	32,57	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Long Yan Rou	33,11	—
Sang Zhi	34,51	—
Zhi Mu	34,73	—
Sang Ji Sheng	34,74	—
Bai Zhu	35,33	—
Tian Men Dong	35,94	—
Dan Zhu Ye	36,09	—
E Zhu	36,43	—
Nü Zhen Zi	36,90	—
Xie Bai	36,96	—
Ju Hua	37,00	—
Chi Shao (Yao)	37,28	—
Du Huo	37,44	—
Sang Bai Pi	37,44	—
Mang Xiao	37,94	—
Niu Bang Zi	38,24	—
Fu Shen	38,48	—
Wang Bu Liu Xing	38,54	—
Xia Ku Cao	40,31	—
Fang Feng	40,72	—
Huang Bai	40,82	—
He Shou Wu	40,91	—
Ku Shen	41,03	—
Yin Chen Hao	41,41	—
Jie Geng	41,53	—
Bai Mao Gen	42,91	—
Zi Su Zi	43,13	—
Chuan Lian Zi	46,60	—
Zhi Shi	47,40	—
Hong Hua	47,61	—
Ge Gen	48,02	—
Wu Mei	49,54	—
Rou Cong Rong	49,69	—

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
62700	62700	0,00	3,68
62226	62226	0,00	9,13
62225	62225	0,00	9,64
62699	62699	0,00	3,94

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Gan Cao
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60011-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

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

- 18 Spektren von 7 *Apo-Ident*-Kunden aus 6 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
PhytoComm	Gan Cao	G119H0521822	2
PhytoComm	Gan Cao	G119H0521823	1

- 839 Spektren von 13 *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 *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	19 320
Typ B	0	80	0	9837
Typ C	0	12	6	839

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:

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem 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 % (> 99,9632 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9282 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8244 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Gan Cao* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chi Shao (Yao)	19,34	—
Zhi Ke	20,60	—
Mu Dan Pi	20,71	—
Bai Zhu	21,18	—
Zi Hua Di Ding	22,05	—
Shan Yu Rou	22,44	—
Gou Qi Zi	23,08	—
Lian Qiao	24,94	—
Yuan Zhi	25,16	—
Chuan Xiong	27,10	—
Xiang Fu	27,27	—
Shan Yao	27,60	—
Huang Bai	28,46	—
Jiao Gu Lan	28,56	—
Dang Gui	28,86	—
Hong Jing Tian	29,10	—
Wu Wei Zi	29,57	—
Huang Qin	29,63	—
Chen Pi	30,00	—
Hong Hua	30,15	—
Jin Yin Hua	31,01	—
Di Gu Pi	31,21	—
Chuang Mu Xiang	31,66	—
Cang Zhu	31,98	—
Ma Huang	32,92	—
Hou Po	32,97	—
Niu Bang Zi	32,99	—
San Qi	33,89	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fu Zi	33,96	—
Yin Yang Huo	34,12	—
Wu Yao	34,54	—
Pu Gong Ying	35,38	—
Sang Zhi	35,56	—
Ye Jiao Teng	36,02	—
Yu Zhu	36,94	—
Dang Gui Wei	37,06	—
He Huan Pi	37,82	—
Yan Hu Suo	37,92	—
Jie Geng	38,41	—
Dan Shen	38,50	—
Zhe Bei Mu	38,63	—
Zhi Mu	39,11	—
(Huai) Niu Xi	39,82	—
Tai Zi Shen	39,99	—
Long Yan Rou	40,10	—
Qiang Huo	40,67	—
Qing Pi	40,83	—
Cang Er Zi	40,85	—
Tao Ren	42,43	—
Chai Hu	42,95	—
Huang Qi	43,03	—
Ren Dong Teng	43,14	—
Huang Lian	43,38	—
Gua Lou	43,64	—
Gou Teng	43,64	—
Pi Pa Ye	44,31	—
Sang Ye	44,58	—
Bai Mao Gen	44,82	—
Mao Dong Qing	45,26	—
Dang Shen	46,04	—
Gui Zhi	46,25	—
Ku Shen	46,26	—
Mang Xiao	47,71	—
Dan Dou Chi	48,91	—
Suan Zao Ren	49,02	—
Lian Zi	49,88	—
Du Huo	50,83	—

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
62341	62341	0,00	20,06

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62342	62342	0,00	19,34
62534	62534	0,00	21,18
62533	62533	0,00	21,39

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ge Gen
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60050-2020-11-25
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	1	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	G206H1301822	62489	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ge Gen	G206H1301822	62490	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ge Gen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *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	G206H1301822	62489 [†]	20
PhytoComm	Ge Gen	G206H1301822	62490 [†]	20

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	G206H1301422	2
Phytocomm	Ge Gen	G206H1301221	2
PhytoComm	Ge Gen	G206H1301323	1

- 852 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	80	0	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	0	0	5	852

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8263 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz 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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ge Gen* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zhi Shi	23,70	—
Sang Ji Sheng	24,33	—
Jing Jie	37,77	—
Dan Zhu Ye	39,24	—
Sang Bai Pi	39,40	—
Gu Sui Bu	39,91	—
Gou Teng	40,71	—
He Shou Wu	41,36	—
Hong Jing Tian	42,78	—
Xian He Cao	43,86	—
Pu Gong Ying	44,44	—
Qiang Huo	45,26	—
He Huan Pi	49,27	—
Du Zhong	50,32	—

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
62490	62490	0,00	23,70
62489	62489	0,00	23,76

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Gou Qi Zi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60094-2020-11-25
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	1	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	G150HS171SK1	62615	40	beim Lieferant
PhytoComm	Gou Qi Zi	G150HS171SK1	62616	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gou Qi Zi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gou Qi Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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	G150HS171SK1	62615†	20
PhytoComm	Gou Qi Zi	G150HS171SK1	62616†	20

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	G150H0913422	4
Phytocomm	Gou Qi Zi	g150h0913221	1
PhytoComm	Gou Qi Zi	G150H0913221	1

- 851 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	0	0	6	851

Die Substanz/Substanzgruppe *Gou Qi 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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8258 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz 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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Gou Qi Zi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chen Pi	9,54	—
Yu Zhu	10,66	—
Chuan Xiong	11,77	—
Hong Jing Tian	12,06	—
Long Yan Rou	12,45	—
Dang Gui Wei	13,05	—
Gua Lou	13,60	—
Cang Zhu	13,98	—
Dang Gui	16,18	—
Zhi Ke	16,41	—
Chuang Mu Xiang	16,48	—
Ma Huang	16,57	—
Shan Yu Rou	17,09	—
San Qi	17,56	—
Jin Yin Hua	17,88	—
Yuan Zhi	18,84	—
Lian Qiao	19,00	—
Gan Cao	19,28	—
Hou Po	19,65	—
Ren Dong Teng	19,92	—
Di Gu Pi	19,92	—
Jiao Gu Lan	19,96	—
Tai Zi Shen	20,15	—
Pi Pa Ye	20,48	—
Mu Dan Pi	20,75	—
Dang Shen	20,85	—
Ye Jiao Teng	21,45	—
Zi Hua Di Ding	21,73	—
Tao Ren	22,07	—
Huang Qin	22,14	—
He Huan Pi	22,18	—
Dan Shen	22,55	—
Fu Zi	22,71	—
Shan Yao	22,86	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Da Zao	23,31	—
Bai Shao Yao	23,42	—
Yin Yang Huo	23,48	—
Zhe Bei Mu	23,71	—
Yan Hu Suo	24,37	—
Wu Wei Zi	25,14	—
Bai Zhu	25,32	—
Ci Wu Jia	26,25	—
Shen Qu	26,75	—
Lian Zi	26,78	—
Gou Teng	26,82	—
Jie Geng	27,08	—
Ji Li	27,55	—
Ji Xue Teng	27,78	—
Bai Zi Ren	28,48	—
Tian Hua Fen	28,49	—
Fo Shou	29,43	—
Chai Hu	30,62	—
Tu Fu Ling	31,23	—
Ban Xia (Jiang)	31,37	—
Huo Ma Ren	31,60	—
Bai Xian Pi	31,75	—
Sang Zhi	32,53	—
Chi Shao (Yao)	32,60	—
Dan Dou Chi	32,73	—
Rou Gui	32,76	—
Gui Zhi	32,82	—
Che Qian Zi	32,96	—
Qiang Huo	33,20	—
Mao Dong Qing	34,30	—
Sheng Jiang	34,55	—
Zhi Mu	34,68	—
Suan Zao Ren	35,19	—
Qing Pi	36,72	—
Fu Ling	36,75	—
Tian Men Dong	37,05	—
Hong Hua	38,01	—
Ling Zhi	38,25	—
Huang Lian	38,91	—
Yu Jin	39,40	—
Huang Qi	40,18	—
Zhu Ru	41,20	—
Cang Er Zi	41,51	—
Yi Yi Ren	41,62	—
Mai Men Dong	42,24	—
Huang Bai	43,02	—
Ma Huang Gen	43,09	—
Fu Xiao Mai	43,12	—
Fu Shen	43,61	—
Mang Xiao	43,80	—
Du Zhong	46,69	—
Sang Ye	47,53	—
Wu Yao	50,09	—

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	9,98
62615	62615	0,00	9,54

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Gou Teng
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60097-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *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 *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

- 854 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 517 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	160	0	19 320
Typ B	0	77	3	9837
Typ C	2	0	3	852

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 % (> 99,9632 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9282 %)	96,2500 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,5349 % (> 98,9489 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Gou Teng* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Rou Gui	3,10	—
Gui Zhi	5,91	—
Yi Yi Ren	6,57	—
Ma Huang Gen	6,84	—
Ji Xue Teng	7,80	—
Huo Ma Ren	7,94	—
Fu Ling	8,29	—
Sheng Jiang	8,63	—
He Huan Pi	9,99	—
Fu Shen	10,00	—
Fu Xiao Mai	10,22	—
Ci Wu Jia	10,90	—
Tai Zi Shen	11,41	—
Tao Ren	12,19	—
Ban Xia (Jiang)	12,39	—
Ling Zhi	12,99	—
Bai Shao Yao	13,19	—
Ren Dong Teng	13,46	—
Bai Xian Pi	13,74	—
Lian Zi	14,72	—
Di Gu Pi	15,62	—
Ye Jiao Teng	15,95	—
Fo Shou	16,00	—
Ji Li	16,23	—
Zhe Bei Mu	16,67	—
Shen Qu	17,96	—
Bai Zi Ren	18,32	—
Zhu Ru	18,77	—
Tian Men Dong	20,49	—
Dan Dou Chi	20,88	—
Tian Hua Fen	20,88	—
Yu Jin	21,25	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chen Pi	21,32	—
Nü Zhen Zi	21,49	—
Tu Fu Ling	21,83	—
Huang Bo	22,08	—
Yi Mu Cao	22,69	—
Da Zao	23,45	—
Chuan Xiong	23,67	—
Dan Zhu Ye	24,04	—
Yan Hu Suo	24,06	—
Dan Shen	24,26	—
Long Yan Rou	25,35	—
Lian Qiao	25,48	—
Pu Gong Ying	25,58	—
Yin Chen Hao	25,79	—
Jing Jie	25,97	—
Qing Hao	26,06	—
Gua Lou	26,10	—
Pi Pa Ye	27,64	—
Shan Yao	28,17	—
Mao Dong Qing	28,31	—
Chai Hu	28,66	—
Yin Yang Huo	28,92	—
Yuan Zhi	29,41	—
Qiang Huo	29,46	—
Hong Jing Tian	31,03	—
Jiao Gu Lan	31,18	—
Ma Huang	32,84	—
Fu Zi	33,01	—
Dang Shen	34,04	—
Zhi Ke	34,13	—
Yu Zhu	34,63	—
Jin Yin Hua	35,41	—
Zhi Shi	36,02	—
Mang Xiao	37,40	—
Sha Ren	38,15	—
Cang Zhu	38,19	—
Wu Zhu Yu	38,38	—
Wu Wei Zi	38,47	—
Hou Po	38,50	—
Che Qian Zi	38,50	—
Dang Gui Wei	38,73	—
Xin Yi	39,40	—
Sang Ji Sheng	40,72	—
San Qi	41,08	—
Huang Qin	41,10	—
Shan Yu Rou	41,38	—
Huang Lian	43,23	—
Xuan Shen	43,76	—
Xian He Cao	43,97	—
Sang Zhi	44,34	—
Dang Gui	45,13	—
Jin Qian Cao	45,48	—
Rou Cong Rong	45,50	—
Jie Geng	46,12	—
Xia Ku Cao	46,46	—
Hu Zhang	46,65	—
Xu Duan	46,89	—
Wu Jia Pi	47,54	—
Han Lian Cao	47,60	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Du Zhong	48,73	—
Bai Hua She She Cao	49,92	—

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
62630	62630	0,00	3,10
62629	62629	0,00	5,91
62313	62313	0,00	21,49
62314	62314	0,00	22,54

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Gu Sui Bu
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	10002263-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	g094h1011023	1
Phytocomm	Gu Sui Bu	G094H1011221	2
Phytocomm	Gu Sui Bu	g094h1011221	1
PhytoComm	Gu Sui Bu	G094H1011221	1
PhytoComm	Gu Sui Bu	G094H1011522	1

- 851 Spektren von 13 *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 *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	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	3	0	6	848

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,4574 % (> 98,8703 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Gu Sui Bu* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
He Huan Pi	13,23	—
Xian He Cao	15,54	—
Sang Bai Pi	17,24	—
He Shou Wu	17,35	—
Yu Jin	18,08	—
Gui Zhi	19,58	—
Fu Zi	20,18	—
Chen Pi	21,44	—
Dan Zhu Ye	22,02	—
Sang Ji Sheng	23,15	—
Wu Yao	23,47	—
Jiang Huang	24,19	—
Bu Gu Zhi	26,44	—
Ji Li	26,81	—
Nü Zhen Zi	28,33	—
Fang Feng	28,42	—
Huang Bo	29,58	—
Sha Ren	29,89	—
Yin Chen Hao	30,44	—
(Bai) Dou Kou	30,87	—
Hu Zhang	31,42	—
Yi Mu Cao	32,53	—
Wu Zhu Yu	32,78	—
Qiang Huo	34,10	—
Mang Xiao	34,95	—
Ge Gen	36,37	—
Shan Yao	36,76	—
E Zhu	36,99	—
Xia Ku Cao	38,91	—
Hong Jing Tian	39,38	—
Xiang Fu	39,68	—
Jing Jie	40,70	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Xi Xian Cao	42,53	—
Ju Hua	43,36	—
Qing Pi	45,79	—
Xu Duan	46,44	—
Mu Dan Pi	47,41	—
Huang Lian	47,66	—
Xin Yi	47,81	—
Zhi Shi	47,90	—
Zi Su Zi	48,20	—
(Shi) Chang Pu	49,28	—
Gou Teng	49,35	—
Du Zhong	50,61	—

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
62780	62780	0,00	13,23
62779	62779	0,00	13,49

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Gua Lou
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60128-2020-11-25
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	2	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	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 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gua Lou*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *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	G241H1096821	62317 [†]	20
PhytoComm	Gua Lou	G241H1096821	62318 [†]	20
PhytoComm	Gua Lou	G241HS202SK1	62547 [†]	20
PhytoComm	Gua Lou	G241HS202SK1	62548 [†]	20

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	G241H1096521	1
Phytocomm	Gua Lou	g241h1096321	1

- 854 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	159	1	19 319
Typ B	1	80	0	9836
Typ C	0	0	3	854

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	99,9921 % (> 99,9737 %)	99,3750 % (> 97,5000 %)
Typ B	99,9842 % (> 99,9483 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8280 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Gua Lou* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fo Shou	4,26	—
Chen Pi	6,55	—
Bai Shao Yao	7,59	—
Ye Jiao Teng	8,48	—
Tai Zi Shen	9,44	—
Dang Gui Wei	9,57	—
Shen Qu	9,72	—
Tian Men Dong	10,17	—
Tao Ren	10,27	—
Dang Shen	10,60	—
He Huan Pi	10,77	—
Yuan Zhi	11,08	—
Zhe Bei Mu	11,15	—
Di Gu Pi	11,21	—
Ci Wu Jia	11,49	—
Pi Pa Ye	11,84	—
Ji Li	12,12	—
Yu Zhu	12,83	—
Rou Gui	13,54	—
Ban Xia (Jiang)	13,85	—
Bai Zi Ren	13,94	—
Da Zao	14,01	—
Lian Zi	14,83	—
Chuan Xiong	15,04	—
Qing Pi	15,63	—
Niu Bang Zi	15,80	—
Shan Yao	15,98	—
Ku Shen	16,08	—
San Qi	16,49	—
Sang Zhi	16,57	—
Ren Dong Teng	16,67	—
Gou Teng	16,98	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tu Fu Ling	17,17	—
Gui Zhi	17,34	—
Fu Ling	17,82	—
Sheng Jiang	17,86	—
Huo Ma Ren	18,22	—
(Shi) Chang Pu	18,27	—
Cang Zhu	18,37	—
Lian Qiao	18,49	—
Tian Hua Fen	19,38	—
Zhu Ru	19,98	—
Fu Xiao Mai	20,16	—
Xie Bai	20,39	—
(Huai) Niu Xi	20,45	—
Bai Xian Pi	20,65	—
Ling Zhi	20,71	—
Ji Xue Teng	21,00	—
Dang Gui	21,24	—
Long Yan Rou	21,28	—
Yi Mu Cao	21,70	—
Xiang Fu	22,10	—
Fu Zi	22,43	—
Yi Yi Ren	22,84	—
Ma Huang	23,01	—
Jiao Gu Lan	24,10	—
Shan Yu Rou	24,51	—
Gou Qi Zi	24,63	—
Yan Hu Suo	24,71	—
Zhi Ke	25,12	—
Ma Huang Gen	25,24	—
Dan Shen	25,46	—
Jie Geng	25,92	—
Bai Zhu	26,47	—
Jiang Huang	26,62	—
Cang Er Zi	26,80	—
Zi Su Zi	26,83	—
Huang Qin	27,20	—
Jin Yin Hua	27,37	—
Yin Yang Huo	28,14	—
Huang Qi	28,21	—
Bai Mao Gen	28,61	—
(Bai) Dou Kou	28,88	—
Zhi Mu	29,29	—
Hong Jing Tian	29,38	—
Mao Dong Qing	29,78	—
Hou Po	30,04	—
Wu Yao	30,21	—
Fu Shen	30,24	—
Yu Jin	30,30	—
Dan Dou Chi	30,50	—
Wu Wei Zi	30,51	—
Fang Feng	30,74	—
Chai Hu	31,41	—
Du Huo	31,98	—
Sha Ren	32,47	—
Huang Bo	32,86	—
Pu Gong Ying	33,91	—
Mang Xiao	34,02	—
Chuang Mu Xiang	34,27	—
Xu Duan	34,32	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Nü Zhen Zi	34,48	—
Qiang Huo	34,86	—
Che Qian Zi	35,11	—
Gan Cao	35,17	—
Sha Shen (Bei)	36,05	—
Xian He Cao	36,13	—
E Zhu	37,13	—
Dong Gua Zi	37,50	—
Suan Zao Ren	37,61	—
Mu Dan Pi	39,84	—
Chuan Lian Zi	39,96	—
Ba Ji Tian	40,24	—
Chi Shao (Yao)	40,52	—
Qin Jiao	41,17	—
Xin Yi	42,19	—
Ju Hua	42,87	—
Mai Men Dong	42,98	—
Gu Sui Bu	43,06	—
Huang Lian	43,87	—
Wu Zhu Yu	44,09	—
Sang Ye	44,93	—
Wang Bu Liu Xing	45,41	—
Bai Bian Dou	45,97	—
Sang Ji Sheng	46,68	—
Lai Fu Zi	47,51	—
Wu Mei	48,26	—
Zi Hua Di Ding	48,75	—
Xi Xian Cao	49,25	—
Zhi Zi	49,30	—

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
62547	62547	0,00	5,24
62317	62317	0,00	15,63
62548	62548	0,00	4,26
62318	62318	0,00	16,06

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Guang Huo Xiang
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	61079-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 855 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 518 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	0	0	2	855

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8302 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz 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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Guang Huo Xiang* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ai Ye	24,39	—
Xuan Shen	34,92	—
Jue Ming Zi	37,11	—
Pu Gong Ying	41,14	—
Hua Shi	44,96	—
Shu Di (Huang)	46,32	—
Wu Mei	49,24	—

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
62589	62589	0,00	25,83
62590	62590	0,00	24,39

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Gui Zhi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60189-2020-11-25
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	2	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	G070H1001624	62103	40	beim Lieferant
PhytoComm	Gui Zhi	G070H1001624	62104	40	beim Lieferant
PhytoComm	Gui Zhi	G070HS205SH1	62563	40	beim Lieferant
PhytoComm	Gui Zhi	G070HS205SH1	62564	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gui Zhi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *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	G070H1001624	62103 [†]	20
PhytoComm	Gui Zhi	G070H1001624	62104 [†]	20
PhytoComm	Gui Zhi	G070HS205SH1	62563 [†]	20
PhytoComm	Gui Zhi	G070HS205SH1	62564 [†]	20

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	G070H100422	1
Phytocomm	Gui Zhi	g070h1001422	1
Phytocomm	Gui Zhi	G070H1001523	2

- 851 Spektren von 13 *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 *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	160	0	19 320
Typ B	1	77	3	9836
Typ C	3	1	5	848

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 % (> 99,9632 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	99,9921 % (> 99,9562 %)	96,2500 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,4684 % (> 98,8814 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Gui Zhi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sheng Jiang	4,97	—
Rou Gui	5,27	—
Gou Teng	7,09	—
Ban Xia (Jiang)	7,14	—
Yi Yi Ren	7,55	—
Fu Ling	7,82	—
Tao Ren	8,37	—
He Huan Pi	8,39	—
Di Gu Pi	8,72	—
Ci Wu Jia	8,76	—
Fu Xiao Mai	9,95	—
Jiang Huang	10,89	—
Zhu Ru	11,36	—
Tai Zi Shen	11,42	—
Fu Zi	11,49	—
Ma Huang Gen	11,72	—
Ji Li	13,42	—
Bai Zi Ren	13,44	—
Ji Xue Teng	13,47	—
Huo Ma Ren	13,71	—
Lian Zi	14,29	—
Bai Xian Pi	14,52	—
Ling Zhi	14,74	—
Bai Shao Yao	15,05	—
Shen Qu	15,52	—
Sha Ren	15,74	—
Wu Yao	16,45	—
Zhe Bei Mu	16,51	—
Fu Shen	16,57	—
Fo Shou	16,57	—
Ye Jiao Teng	17,06	—
Tian Men Dong	17,32	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Long Yan Rou	18,44	—
Gua Lou	19,08	—
Da Zao	20,63	—
Chen Pi	20,92	—
Ren Dong Teng	21,50	—
Tian Hua Fen	22,33	—
Shan Yao	22,54	—
Xiang Fu	22,95	—
Qing Pi	23,23	—
Tu Fu Ling	23,56	—
Chuan Xiong	23,98	—
Yuan Zhi	24,10	—
Qiang Huo	24,29	—
Xin Yi	24,31	—
Yu Jin	24,75	—
Hu Zhang	24,78	—
(Bai) Dou Kou	25,19	—
Huang Bo	25,79	—
Pi Pa Ye	25,87	—
Yi Mu Cao	25,94	—
Lian Qiao	26,88	—
Dang Shen	27,32	—
Dan Dou Chi	27,42	—
Gu Sui Bu	27,67	—
Dan Shen	27,73	—
Yan Hu Suo	27,80	—
Sang Ye	27,84	—
Pu Gong Ying	28,12	—
Huang Lian	28,75	—
Xi Xian Cao	29,96	—
(Shi) Chang Pu	30,57	—
Cang Er Zi	31,00	—
Nü Zhen Zi	31,33	—
Niu Bang Zi	31,61	—
Yu Zhu	32,00	—
Jiao Gu Lan	33,00	—
Mao Dong Qing	33,02	—
E Zhu	33,55	—
Ju Hua	34,04	—
Yin Yang Huo	34,14	—
Zhi Ke	34,15	—
Chai Hu	34,36	—
Sang Ji Sheng	34,75	—
Hong Jing Tian	34,80	—
Dang Gui Wei	34,93	—
Du Zhong	35,01	—
Ma Huang	35,02	—
Xian He Cao	35,85	—
Shan Yu Rou	36,06	—
Cang Zhu	36,67	—
San Qi	36,88	—
Jin Yin Hua	37,19	—
Sang Bai Pi	37,56	—
Han Lian Cao	38,22	—
Huang Qin	38,23	—
Bai Hua She She Cao	38,35	—
Xu Duan	38,41	—
Fang Feng	38,51	—
Mang Xiao	38,53	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Xie Bai	38,54	—
Xia Ku Cao	38,87	—
Wu Zhu Yu	39,56	—
Wang Bu Liu Xing	40,77	—
Wu Wei Zi	40,97	—
He Shou Wu	40,99	—
Zi Su Zi	41,04	—
Dang Gui	41,06	—
Dan Zhu Ye	42,03	—
Hou Po	42,19	—
Du Huo	43,26	—
Mu Dan Pi	43,80	—
Ku Shen	43,82	—
Yin Chen Hao	43,90	—
Jie Geng	44,21	—
Bai Zhu	44,44	—
Sang Zhi	45,65	—
Zhi Mu	46,24	—
Che Qian Zi	46,99	—
Bu Gu Zhi	48,57	—
Wu Mei	49,34	—
Bai Mao Gen	49,34	—
Gou Qi Zi	49,68	—

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
62104	62104	0,00	10,89
62564	62564	0,00	4,97
62103	62103	0,00	11,08
62563	62563	0,00	5,27

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Han Lian Cao**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 25.11.2020
Berichtsnummer 60540-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 849 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	0	0	8	849

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8253 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Han Lian Cao* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Hua She She Cao	6,45	—
Xi Xian Cao	13,31	—
Pu Gong Ying	14,63	—
Jiang Huang	16,21	—
Xia Ku Cao	16,56	—
Huang Lian	16,65	—
Tu Fu Ling	16,97	—
Xin Yi	17,00	—
Hu Zhang	19,21	—
Sang Ye	19,38	—
Shan Yao	21,77	—
Nü Zhen Zi	23,90	—
Zhi Shi	25,48	—
Sha Ren	27,14	—
He Huan Pi	27,23	—
Gui Zhi	29,02	—
Fu Zi	29,48	—
Yi Mu Cao	32,17	—
Rou Cong Rong	33,49	—
Qiang Huo	34,76	—
Du Zhong	35,40	—
Gu Sui Bu	36,11	—
Huang Bo	36,59	—
Sang Ji Sheng	40,34	—
Yu Jin	40,60	—
Dan Zhu Ye	40,66	—
Wu Yao	42,00	—
Qing Pi	42,07	—
Gou Teng	42,25	—
Yan Hu Suo	43,48	—
E Zhu	45,44	—
Ji Li	45,48	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dan Shen	45,50	—
Cang Er Zi	45,56	—
Chen Pi	45,67	—
Niu Bang Zi	46,27	—
Xiang Fu	46,67	—
Mang Xiao	47,00	—
Hou Po	47,04	—
Wu Mei	48,20	—
Wu Wei Zi	48,50	—
(Bai) Dou Kou	49,13	—
Gua Lou	49,21	—
Ju Hua	49,68	—
Sang Bai Pi	49,85	—
Xu Duan	50,73	—

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	6,45
62680	62680	0,00	9,78

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	He Huan Pi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60175-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 855 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 517 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	10	159	1	19 310
Typ B	13	80	0	9824
Typ C	0	1	1	855

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	99,9262 % (> 99,9077 %)	99,3750 % (> 97,5000 %)
Typ B	99,8049 % (> 99,7689 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8302 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *He Huan Pi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tao Ren	3,64	—
Ci Wu Jia	4,68	—
Sheng Jiang	5,18	—
Gui Zhi	6,44	—
Di Gu Pi	7,33	—
Bai Zi Ren	7,60	—
Bai Shao Yao	8,47	—
Lian Zi	8,56	—
Huo Ma Ren	8,58	—
Fu Xiao Mai	8,87	—
Tai Zi Shen	10,67	—
Rou Gui	10,94	—
Ling Zhi	11,03	—
Ji Li	11,05	—
Gou Teng	11,05	—
Shen Qu	11,37	—
Zhe Bei Mu	11,85	—
Yi Yi Ren	12,10	—
Zhu Ru	12,46	—
Ban Xia (Jiang)	12,75	—
Bai Xian Pi	12,93	—
Tian Hua Fen	13,17	—
Fu Ling	13,29	—
Ye Jiao Teng	13,87	—
Jiang Huang	15,55	—
Fo Shou	15,78	—
Ji Xue Teng	16,00	—
Gua Lou	16,71	—
Yu Jin	17,06	—
Ma Huang Gen	17,27	—
Ren Dong Teng	17,89	—
Tu Fu Ling	18,83	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chen Pi	19,47	—
Tian Men Dong	19,92	—
Chuan Xiong	20,14	—
Pi Pa Ye	20,15	—
Shan Yao	20,29	—
Gu Sui Bu	20,39	—
Yuan Zhi	20,42	—
(Bai) Dou Kou	21,50	—
Xian He Cao	21,69	—
Lian Qiao	21,87	—
Wu Yao	22,26	—
Sha Ren	23,14	—
Long Yan Rou	23,83	—
Fu Zi	24,54	—
Dang Shen	24,74	—
Fu Shen	24,81	—
Da Zao	24,82	—
Dan Dou Chi	24,97	—
Sang Bai Pi	26,64	—
Dan Shen	26,66	—
Yan Hu Suo	26,94	—
Mao Dong Qing	28,16	—
Nü Zhen Zi	28,32	—
Qiang Huo	28,36	—
Jiao Gu Lan	29,00	—
Yin Chen Hao	29,18	—
San Qi	29,26	—
Chai Hu	29,70	—
Yu Zhu	30,36	—
Zhi Ke	30,48	—
Huang Bo	31,11	—
Dang Gui Wei	31,17	—
E Zhu	31,34	—
Yin Yang Huo	32,10	—
Jin Yin Hua	32,27	—
Sang Ji Sheng	32,56	—
Dang Gui	32,65	—
Hong Jing Tian	32,94	—
Shan Yu Rou	32,97	—
Cang Zhu	33,27	—
Hou Po	33,48	—
He Shou Wu	33,65	—
Ma Huang	33,71	—
Mang Xiao	33,86	—
Yi Mu Cao	33,91	—
Bu Gu Zhi	34,21	—
Xiang Fu	34,36	—
Fang Feng	34,59	—
Che Qian Zi	35,51	—
Wu Wei Zi	36,04	—
Hu Zhang	36,98	—
Zi Su Zi	37,73	—
Wu Zhu Yu	38,35	—
Zhi Mu	38,43	—
Dan Zhu Ye	38,71	—
Huang Qin	39,11	—
Suan Zao Ren	39,19	—
Niu Bang Zi	39,40	—
Xia Ku Cao	39,56	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Huang Lian	41,98	—
Mu Dan Pi	42,12	—
Xin Yi	43,00	—
Ju Hua	43,73	—
Qing Pi	44,11	—
Gou Qi Zi	44,32	—
Xi Xian Cao	45,62	—
Ge Gen	45,91	—
Du Zhong	46,16	—
Bai Bian Dou	46,95	—
Sang Zhi	46,97	—
Bai Zhu	47,05	—
(Shi) Chang Pu	48,35	—
Jie Geng	48,46	—
Cang Er Zi	50,90	—

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
62402	62402	0,00	13,69
62403	62403	0,00	14,01
62645	62645	0,00	3,64
62646	62646	0,00	4,68

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	He Shou Wu
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60101-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 850 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 320
Typ B	0	80	0	9837
Typ C	2	0	7	848

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 % (> 99,9632 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9282 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,7674 % (> 99,1802 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *He Shou Wu* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Xian He Cao	10,63	—
Dan Zhu Ye	12,69	—
Yu Jin	13,31	—
Wu Yao	13,76	—
Sang Ji Sheng	13,90	—
Gu Sui Bu	14,09	—
Jing Jie	15,64	—
He Huan Pi	16,07	—
Sang Bai Pi	17,39	—
Chen Pi	20,12	—
Sha Ren	22,25	—
Fang Feng	22,84	—
Nü Zhen Zi	23,78	—
Ge Gen	25,63	—
Yin Chen Hao	25,75	—
Jin Qian Cao	26,22	—
Gui Zhi	26,64	—
Fu Zi	27,48	—
Ji Li	27,54	—
Wu Zhu Yu	28,66	—
Hong Jing Tian	28,72	—
Du Zhong	29,19	—
Jiang Huang	29,25	—
Bu Gu Zhi	29,69	—
Mu Dan Pi	30,95	—
Gou Teng	31,14	—
Qiang Huo	31,82	—
Mang Xiao	32,74	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Huang Bo	34,27	—
Zhi Shi	34,65	—
(Bai) Dou Kou	35,44	—
Xiang Fu	37,28	—
(Shi) Chang Pu	37,37	—
Shan Yao	37,39	—
E Zhu	37,48	—
Bai Mao Gen	39,51	—
Sang Ye	39,56	—
Ju Hua	39,93	—
Yi Mu Cao	40,02	—
Pu Gong Ying	40,28	—
Du Huo	40,40	—
Xu Duan	40,72	—
Hu Zhang	40,96	—
Ba Ji Tian	42,59	—
Wu Jia Pi	43,16	—
Dang Gui	43,54	—
Qing Pi	45,24	—
Huang Qi	45,67	—
Xia Ku Cao	46,83	—
Zhi Ke	48,32	—
Zi Su Zi	48,43	—
Tian Hua Fen	49,46	—
Xie Bai	49,75	—
Ku Shen	50,01	—

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
62746	62746	0,00	10,89
62302	62302	0,00	13,28
62301	62301	0,00	12,69
62745	62745	0,00	10,63

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Hong Hua**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 25.11.2020
Berichtsnummer 60206-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *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

- 855 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 517 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	0	0	2	855

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8302 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz 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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Hong Hua* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Shan Yao	10,95	—
Shan Yu Rou	12,08	—
Wu Wei Zi	13,22	—
Jiao Gu Lan	15,76	—
Jin Yin Hua	15,84	—
Bai Zhu	16,84	—
Zi Hua Di Ding	17,05	—
Qing Pi	17,24	—
Zhi Ke	18,13	—
Sang Ye	18,41	—
Mao Dong Qing	21,51	—
Cang Zhu	22,98	—
Suan Zao Ren	23,06	—
Chai Hu	23,29	—
Wu Mei	23,61	—
Dan Shen	23,67	—
Hong Jing Tian	24,03	—
Mu Dan Pi	24,55	—
Gua Lou	25,03	—
Huang Bai	25,42	—
Chuan Xiong	25,44	—
Gan Cao	25,64	—
Lian Qiao	27,10	—
Ji Li	27,48	—
Dang Shen	27,54	—
Chen Pi	27,77	—
Chuang Mu Xiang	27,78	—
Du Zhong	27,86	—
Ren Dong Teng	28,63	—
Gou Qi Zi	28,78	—
Cang Er Zi	29,17	—
Qiang Huo	29,20	—
Gui Zhi	31,51	—
Ma Huang	31,66	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yan Hu Suo	31,70	—
Pi Pa Ye	31,99	—
Hou Po	32,12	—
Ye Jiao Teng	32,69	—
Chi Shao (Yao)	32,85	—
Zhe Bei Mu	34,00	—
Yuan Zhi	34,10	—
Dan Dou Chi	34,24	—
Pu Gong Ying	34,91	—
Yin Yang Huo	35,06	—
Huang Qin	35,36	—
Bai Shao Yao	36,39	—
He Huan Pi	36,56	—
Huang Lian	36,59	—
Lian Zi	36,76	—
Di Gu Pi	36,82	—
San Qi	37,00	—
Yu Zhu	37,17	—
Fu Zi	37,21	—
Tu Fu Ling	37,65	—
Bai Zi Ren	37,68	—
Niu Bang Zi	37,86	—
Long Yan Rou	39,03	—
Dang Gui	39,50	—
Sang Zhi	39,82	—
Tai Zi Shen	39,83	—
Xi Xian Cao	39,85	—
Bai Xian Pi	40,42	—
Che Qian Zi	40,66	—
Bai Mao Gen	41,27	—
Huo Ma Ren	42,49	—
Ling Zhi	42,61	—
Tao Ren	42,84	—
Ku Shen	43,16	—
Ji Xue Teng	43,68	—
Gou Teng	44,67	—
Shen Qu	45,27	—
Wu Yao	45,93	—
Jiang Huang	46,71	—
Yu Jin	47,07	—
Mang Xiao	47,70	—
Dang Gui Wei	48,70	—
Tian Hua Fen	49,44	—
Sheng Jiang	49,45	—
Yi Mu Cao	49,84	—
Xin Yi	50,25	—

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	11,16
62664	62664	0,00	10,95

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Hong Jing Tian
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60031-2020-11-25
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	2	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	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 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hong Jing Tian*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hong Jing Tian*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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	G237H0906821	62305 [†]	20
PhytoComm	Hong Jing Tian	G237H0906821	62306 [†]	20
PhytoComm	Hong Jing Tian	G237HS429SK1	62639 [†]	20
PhytoComm	Hong Jing Tian	G237HS429SK1	62640 [†]	20

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 855 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 517 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	19 320
Typ B	0	78	2	9837
Typ C	0	0	2	855

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 % (> 99,9632 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9282 %)	97,5000 % (> 93,7500 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8302 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Hong Jing Tian* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Jin Yin Hua	4,62	—
Mu Dan Pi	8,11	—
Dan Shen	9,37	—
Chuan Xiong	9,37	—
Zi Hua Di Ding	10,49	—
Hou Po	10,88	—
Gua Lou	12,03	—
Gou Qi Zi	12,42	—
Pi Pa Ye	12,89	—
Yuan Zhi	13,24	—
Ren Dong Teng	14,07	—
Ma Huang	14,73	—
Fu Zi	14,76	—
Cang Zhu	14,87	—
Jiao Gu Lan	15,21	—
Shan Yao	15,35	—
Zhi Ke	15,38	—
Yin Yang Huo	15,97	—
Bai Shao Yao	16,12	—
Chai Hu	16,41	—
Qiang Huo	16,66	—
Ye Jiao Teng	16,74	—
Lian Qiao	17,42	—
Yan Hu Suo	17,84	—
Wu Wei Zi	17,94	—
Chen Pi	18,99	—
Shen Qu	19,04	—
Ji Li	19,26	—
Bai Zhu	19,28	—
Dan Dou Chi	19,46	—
Lian Zi	19,56	—
Qing Pi	19,60	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Mao Dong Qing	19,75	—
Sang Ji Sheng	21,06	—
Bai Xian Pi	21,26	—
Shan Yu Rou	21,28	—
Zhe Bei Mu	22,29	—
Chuang Mu Xiang	22,52	—
He Huan Pi	22,56	—
Tu Fu Ling	22,71	—
Di Gu Pi	22,92	—
Ji Xue Teng	23,01	—
Che Qian Zi	23,21	—
Nü Zhen Zi	23,50	—
Gan Cao	23,82	—
Gu Sui Bu	23,96	—
Yin Chen Hao	23,99	—
Yu Jin	24,71	—
Long Yan Rou	24,99	—
Tao Ren	25,45	—
Ling Zhi	25,46	—
Gou Teng	25,52	—
San Qi	25,87	—
Yu Zhu	25,97	—
Huang Qin	26,19	—
Tai Zi Shen	26,24	—
Tian Hua Fen	26,25	—
Dang Gui Wei	26,55	—
Dang Gui	27,06	—
Huang Bai	27,07	—
Huang Lian	27,19	—
Dang Shen	27,21	—
Sang Bai Pi	27,49	—
Yi Mu Cao	27,80	—
Ge Gen	28,05	—
Huo Ma Ren	28,57	—
Du Zhong	28,58	—
Bai Zi Ren	28,60	—
Chi Shao (Yao)	28,85	—
Da Zao	29,20	—
Rou Gui	29,49	—
Huang Bo	30,27	—
Xu Duan	30,33	—
Ci Wu Jia	31,06	—
Suan Zao Ren	31,15	—
Sheng Jiang	31,55	—
Cang Er Zi	31,68	—
He Shou Wu	31,71	—
Fu Ling	31,97	—
Gui Zhi	31,99	—
Fang Feng	32,81	—
Sang Zhi	33,05	—
Wu Yao	33,96	—
Zhi Shi	34,09	—
Ma Huang Gen	34,36	—
Xian He Cao	34,62	—
Sha Ren	34,90	—
Wu Zhu Yu	35,39	—
Sang Ye	35,72	—
Hong Hua	36,15	—
Dan Zhu Ye	36,89	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ban Xia (Jiang)	37,56	—
Jie Geng	37,66	—
Jing Jie	38,29	—
Hu Zhang	39,13	—
Bai Mao Gen	39,75	—
Fo Shou	40,24	—
Pu Gong Ying	40,55	—
Zhu Ru	40,97	—
Yi Yi Ren	42,01	—
Mang Xiao	42,15	—
Bu Gu Zhi	43,61	—
Zhi Mu	43,94	—
Fu Shen	44,87	—
Ban Zhi Lian	46,09	—
Ju Hua	46,24	—
Xia Ku Cao	46,66	—
Tian Men Dong	47,19	—
Chuan Lian Zi	47,31	—
Ku Shen	48,22	—
Huang Qi	49,14	—
Xiang Fu	49,94	—

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
62305	62305	0,00	16,66
62639	62639	0,00	4,87
62640	62640	0,00	4,62
62306	62306	0,00	16,89

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Hou Po
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	50289-2020-11-25
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	1	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	G154HS184SH1	62613	40	beim Lieferant
PhytoComm	Hou Po	G154HS184SH1	62614	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hou Po*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *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	G154HS184SH1	62613†	20
PhytoComm	Hou Po	G154HS184SH1	62614†	20

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 856 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 518 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	0	0	1	856

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8367 %)	k.A. (k.A.)

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Hou Po* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chai Hu	6,56	—
Dan Dou Chi	7,38	—
Yu Jin	7,47	—
Yan Hu Suo	7,58	—
Ren Dong Teng	8,03	—
Shen Qu	8,13	—
Mao Dong Qing	8,13	—
Yin Yang Huo	8,55	—
Che Qian Zi	8,57	—
Ling Zhi	8,76	—
Shan Yao	8,88	—
Yuan Zhi	9,77	—
Pi Pa Ye	9,90	—
Bai Xian Pi	9,91	—
Qiang Huo	10,24	—
Chuan Xiong	10,51	—
Dan Shen	11,51	—
Ji Li	11,57	—
Tu Fu Ling	12,83	—
Ye Jiao Teng	14,39	—
Hong Jing Tian	14,82	—
Lian Zi	14,94	—
Qing Pi	15,62	—
Fu Zi	15,69	—
Lian Qiao	15,82	—
Du Zhong	16,43	—
Jin Yin Hua	16,46	—
Ma Huang	16,75	—
Jiao Gu Lan	16,83	—
Mu Dan Pi	16,84	—
Zi Hua Di Ding	18,00	—
Ji Xue Teng	18,20	—
Ma Huang Gen	18,69	—
Bai Shao Yao	19,10	—
Gua Lou	19,87	—
He Huan Pi	20,33	—
Gou Teng	21,20	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sheng Jiang	21,23	—
Tian Hua Fen	21,57	—
Fu Ling	21,60	—
Chen Pi	21,84	—
Huo Ma Ren	21,95	—
Rou Gui	22,19	—
Wu Wei Zi	22,32	—
Cang Zhu	23,56	—
Gui Zhi	23,64	—
Huang Lian	23,76	—
Bai Zi Ren	24,43	—
Di Gu Pi	25,23	—
Yi Yi Ren	25,34	—
Zhi Ke	25,98	—
Gou Qi Zi	26,53	—
Huang Bai	26,88	—
Tai Zi Shen	27,00	—
Zhe Bei Mu	27,03	—
Tao Ren	27,15	—
Suan Zao Ren	28,15	—
Da Zao	30,48	—
Ban Xia (Jiang)	32,31	—
Yu Zhu	33,27	—
San Qi	33,88	—
Fu Xiao Mai	35,08	—
Dang Gui	35,16	—
Huang Qin	35,35	—
Ci Wu Jia	35,47	—
Shan Yu Rou	35,68	—
Zhu Ru	35,73	—
Dang Shen	37,02	—
Long Yan Rou	37,59	—
Sang Zhi	37,63	—
Fu Shen	37,63	—
Chuang Mu Xiang	37,97	—
Fo Shou	38,06	—
Dang Gui Wei	38,39	—
Pu Gong Ying	39,24	—
Chi Shao (Yao)	39,68	—
Mang Xiao	39,79	—
Bai Zhu	40,34	—
Jie Geng	40,45	—
Sang Ye	41,51	—
Cang Er Zi	41,75	—
Tian Men Dong	42,01	—
Gan Cao	44,08	—
Wang Bu Liu Xing	44,87	—
Chuan Lian Zi	45,31	—
Xi Xian Cao	45,60	—
Ban Zhi Lian	46,00	—
Jiang Huang	47,31	—
Zi Su Zi	47,73	—
Bai Mao Gen	48,58	—
Hong Hua	48,61	—

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
62614	62614	0,00	6,56
62613	62613	0,00	7,38

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Hu Zhang
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60130-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *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 *Hu Zhang*.
- 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	Hu Zhang	g197h0851321	1
PhytoComm	Hu Zhang	G197H0851321	1

- 855 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 517 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	0	0	2	855

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8302 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz 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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Hu Zhang* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Han Lian Cao	11,60	—
Bai Hua She She Cao	15,67	—
Sang Ye	16,16	—
Huang Lian	21,44	—
Zhi Shi	25,48	—
Xia Ku Cao	25,91	—
Pu Gong Ying	25,94	—
Xi Xian Cao	26,02	—
Sha Ren	26,77	—
Xin Yi	27,77	—
Jiang Huang	28,33	—
Fu Zi	29,50	—
Yi Mu Cao	30,65	—
Shan Yao	31,75	—
Nü Zhen Zi	32,10	—
Sang Ji Sheng	33,74	—
Tu Fu Ling	34,07	—
Huang Bo	34,46	—
Gui Zhi	34,73	—
Rou Cong Rong	36,59	—
He Huan Pi	36,88	—
Qiang Huo	37,32	—
Gu Sui Bu	39,62	—
Gou Teng	39,67	—
Dan Zhu Ye	39,96	—
Xu Duan	45,12	—
Wu Yao	45,55	—
Qing Pi	47,41	—
Wu Mei	49,03	—
Ma Huang	49,51	—
Ju Hua	49,68	—

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	11,88
62565	62565	0,00	11,60

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Hua Shi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	50308-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 856 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 518 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 320
Typ B	0	29	51	9837
Typ C	0	0	1	856

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 % (> 99,9632 %)	43,1250 % (> 41,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9282 %)	36,2500 % (> 32,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8367 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz 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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Hua Shi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Mang Xiao	480,52	—

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
62637	62637	0,00	570,65
62426	62426	0,00	495,73
62638	62638	0,00	579,32
62425	62425	0,00	480,52

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Huang Bai
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60949-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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.
- 857 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 519 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	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	0	0	0	857

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8345 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Huang Bai* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Qing Pi	7,14	—
Jiao Gu Lan	8,84	—
Zhi Ke	9,33	—
Dan Shen	10,27	—
Qiang Huo	11,91	—
Hong Jing Tian	13,92	—
Zi Hua Di Ding	14,17	—
Du Zhong	14,93	—
Chai Hu	15,84	—
Huang Lian	16,30	—
Shan Yao	16,47	—
Jin Yin Hua	17,05	—
Sang Ye	17,15	—
Hou Po	17,30	—
Yin Yang Huo	17,35	—
Wu Wei Zi	17,72	—
Yan Hu Suo	19,15	—
Mao Dong Qing	19,26	—
Ma Huang	20,23	—
Ye Jiao Teng	20,70	—
Mu Dan Pi	21,42	—
Pi Pa Ye	21,43	—
Yu Jin	21,44	—
Bai Xian Pi	21,96	—
Chuan Xiong	22,90	—
Bai Shao Yao	23,58	—
Ren Dong Teng	23,86	—
Shan Yu Rou	25,10	—
Dan Dou Chi	25,91	—
Hong Hua	26,08	—
Pu Gong Ying	26,63	—
Bai Zhu	27,07	—
Gui Zhi	27,07	—
Ji Xue Teng	28,09	—
Gua Lou	28,09	—
Tu Fu Ling	28,29	—
Ji Li	28,32	—
Fu Zi	28,34	—
Lian Zi	28,35	—
Lian Qiao	28,65	—
Di Gu Pi	28,71	—
Wu Mei	28,89	—
Gou Qi Zi	29,45	—
Cang Zhu	29,51	—
Cang Er Zi	30,08	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ling Zhi	30,41	—
Che Qian Zi	30,58	—
Xi Xian Cao	31,02	—
He Huan Pi	31,52	—
Huang Qin	33,16	—
Shen Qu	34,11	—
Yuan Zhi	35,55	—
Nü Zhen Zi	37,08	—
Tao Ren	37,19	—
Bai Mao Gen	37,54	—
Chi Shao (Yao)	38,41	—
Gan Cao	39,66	—
Suan Zao Ren	40,25	—
Dang Gui	40,41	—
Rou Gui	41,03	—
Zhe Bei Mu	41,13	—
Jiang Huang	41,61	—
Gou Teng	41,70	—
Tian Hua Fen	42,42	—
Ban Zhi Lian	42,45	—
Wu Yao	42,59	—
Chuang Mu Xiang	42,78	—
Dang Shen	43,20	—
Chen Pi	43,33	—
Sheng Jiang	43,75	—
Tai Zi Shen	44,17	—
Bai Zi Ren	44,42	—
Mang Xiao	44,44	—
San Qi	44,78	—
Yu Zhu	45,98	—
Yi Mu Cao	46,06	—
Xin Yi	46,28	—
Huo Ma Ren	46,55	—
Niu Bang Zi	49,71	—
Ma Huang Gen	49,75	—

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	7,14
62697	62697	0,00	8,84

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Huang Bo
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60057-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	g188h1203123	1
Phytocomm	Huang Bo	h1203022	1
Phytocomm	Huang Bo	G188H1203321	3
PhytoComm	Huang Bo	G188H1203321	1

- 851 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	2	1	5	849

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,7010 % (> 99,1139 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Huang Bo* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yi Mu Cao	14,98	—
Nü Zhen Zi	18,56	—
Dan Zhu Ye	28,93	—
Xu Duan	31,37	—
Qiang Huo	32,18	—
Rou Cong Rong	32,91	—
Wu Zhu Yu	33,00	—
Gou Teng	34,13	—
Han Lian Cao	39,48	—
Gui Zhi	41,39	—
Yin Chen Hao	42,13	—
Xian He Cao	42,32	—
Wu Yao	42,48	—
Bai Hua She She Cao	42,89	—
Jing Jie	43,32	—
Hu Zhang	43,33	—
Sha Ren	44,46	—
Huang Lian	44,48	—
Xin Yi	44,96	—
Pu Gong Ying	45,30	—
Gu Sui Bu	45,99	—
Zhi Shi	46,52	—
Shen Qu	46,61	—
Cang Er Zi	47,09	—
Fu Zi	47,53	—
Sang Ji Sheng	48,33	—
Qing Hao	49,67	—

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	15,11
62594	62594	0,00	14,98

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Huang Lian**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 25.11.2020
Berichtsnummer 60219-2020-11-25
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	2	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	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 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Huang Lian*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 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	G079HS261RM1	62287 [†]	20
PhytoComm	Huang Lian	G079HS261RM1	62288 [†]	20
PhytoComm	Huang Lian	G079HS261SK1	62707 [†]	20
PhytoComm	Huang Lian	G079HS261SK1	62708 [†]	20

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	G079H1205421	1
Phytocomm	Huang Lian	G079H1205321	1
Phytocomm	Huang Lian	G079H1205521	2
PhytoComm	Huang Lian	G079H1205321	4
PhytoComm	Huang Lian	G079H1205521	2

- 845 Spektren von 13 *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 *Huang Lian* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Huang Lian* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	19 320
Typ B	0	80	0	9837
Typ C	0	0	12	845

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:

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem 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 % (> 99,9632 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9282 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8248 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Huang Lian* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sang Ye	13,52	—
Hu Zhang	13,80	—
Pu Gong Ying	14,09	—
Ma Huang	20,76	—
Shan Yao	21,73	—
Xin Yi	22,29	—
Han Lian Cao	22,95	—
Bai Hua She She Cao	24,42	—
Nü Zhen Zi	25,35	—
Zhi Ke	25,61	—
Huang Bai	26,95	—
Qiang Huo	27,79	—
Hou Po	28,00	—
Dan Shen	28,10	—
Tu Fu Ling	28,82	—
Qing Pi	29,00	—
Xi Xian Cao	29,14	—
Zhi Shi	29,63	—
Du Zhong	30,21	—
Yin Yang Huo	30,44	—
Gui Zhi	30,51	—
Wu Mei	30,53	—
Ye Jiao Teng	31,41	—
Jiao Gu Lan	31,86	—
Wu Wei Zi	32,01	—
Fu Zi	32,03	—
Yu Jin	32,26	—
Jiang Huang	33,36	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Xia Ku Cao	34,29	—
Mao Dong Qing	34,31	—
Hong Jing Tian	34,73	—
Yi Mu Cao	35,23	—
Rou Cong Rong	35,42	—
Sha Ren	37,71	—
Zi Hua Di Ding	39,90	—
Jin Yin Hua	40,06	—
Bai Xian Pi	40,20	—
Pi Pa Ye	40,24	—
Chai Hu	41,27	—
Wu Yao	41,78	—
Hong Hua	42,05	—
Huang Qin	42,30	—
Dan Zhu Ye	42,90	—
Huang Bo	42,98	—
Che Qian Zi	43,72	—
Gou Teng	44,28	—
Sang Ji Sheng	44,68	—
Shan Yu Rou	44,99	—
Bai Shao Yao	45,15	—
Yan Hu Suo	45,18	—
Cang Er Zi	45,78	—
Chuan Xiong	46,04	—
Xu Duan	46,73	—
Bai Mao Gen	47,37	—
Bai Zhu	47,51	—
Gan Cao	48,22	—
Mang Xiao	48,41	—
Xiang Fu	48,49	—
He Huan Pi	48,65	—
Gu Sui Bu	48,91	—
Ren Dong Teng	49,11	—
Lian Zi	49,17	—
Lian Qiao	49,66	—

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
62287	62287	0,00	13,52
62708	62708	0,00	13,80
62707	62707	0,00	13,97
62288	62288	0,00	13,69

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Huang Qi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60154-2020-11-25
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	2	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	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 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Huang Qi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 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	G040H1202822	62383 [†]	20
PhytoComm	Huang Qi	G040H1202822	62384 [†]	20
PhytoComm	Huang Qi	G040H1202823	62511 [†]	20
PhytoComm	Huang Qi	G040H1202823	62512 [†]	20

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 847 Spektren von 13 *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 Qi* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Huang Qi* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	19 320
Typ B	0	80	0	9837
Typ C	14	4	6	833

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:

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem 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 % (> 99,9632 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9282 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	98,8846 % (> 98,2971 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Huang Qi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Zhu	11,95	—
Chi Shao (Yao)	13,07	—
Jie Geng	15,02	—
(Huai) Niu Xi	19,12	—
Di Gu Pi	19,88	—
Sang Zhi	20,49	—
Yuan Zhi	24,02	—
Bai Mao Gen	24,63	—
Qin Jiao	27,54	—
Mu Dan Pi	29,11	—
Tian Hua Fen	29,46	—
Gua Lou	30,13	—
Xiang Fu	30,38	—
Du Huo	31,57	—
Long Yan Rou	32,04	—
Chen Pi	33,10	—
Da Zao	34,37	—
Gan Cao	34,86	—
Zhi Ke	34,90	—
Mang Xiao	35,64	—
Dang Gui	35,66	—
Ban Zhi Lian	36,25	—
Tu Fu Ling	36,27	—
Shan Yu Rou	36,98	—
Mai Men Dong	38,03	—
Shan Yao	38,25	—
Bai Shao Yao	38,51	—
Qing Pi	38,67	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sheng Jiang	38,80	—
Ba Ji Tian	39,47	—
(Shi) Chang Pu	39,54	—
Lai Fu Zi	39,95	—
Tian Men Dong	40,08	—
Lian Zi	40,53	—
Sha Shen (Bei)	40,79	—
San Qi	40,84	—
Bai Xian Pi	41,96	—
Zhe Bei Mu	41,97	—
Gou Qi Zi	41,99	—
Ji Li	42,58	—
E Zhu	43,20	—
Huang Qin	43,41	—
Chuan Xiong	43,72	—
Chuan Lian Zi	43,99	—
Fang Feng	44,36	—
Bai He	44,36	—
Rou Gui	45,01	—
Gou Teng	45,63	—
Ye Jiao Teng	45,87	—
Fu Zi	46,15	—
Lian Qiao	46,16	—
Chai Hu	46,27	—
Jin Yin Hua	46,37	—
Dan Shen	46,74	—
Ji Xue Teng	46,79	—
Ku Shen	46,98	—
Wu Yao	47,24	—
Fo Shou	47,43	—
Wu Wei Zi	48,49	—
Cang Er Zi	48,92	—
Huang Lian	49,09	—
Dang Gui Wei	49,09	—

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
62511	62511	0,00	11,95
62512	62512	0,00	12,22
62383	62383	0,00	13,54
62384	62384	0,00	13,07

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Huang Qin
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60012-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 845 Spektren von 13 *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 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	19 320
Typ B	0	80	0	9837
Typ C	0	0	12	845

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 % (> 99,9632 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9282 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8248 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Huang Qin* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ma Huang	25,44	—
Dang Gui	26,37	—
Yu Zhu	27,22	—
Zhi Ke	29,26	—
Lian Qiao	29,50	—
Jiao Gu Lan	31,04	—
Ye Jiao Teng	31,75	—
Gou Qi Zi	32,21	—
Wu Wei Zi	32,59	—
Gan Cao	32,98	—
Tian Hua Fen	34,24	—
Hou Po	34,38	—
Fu Zi	34,54	—
Yan Hu Suo	35,28	—
Tai Zi Shen	35,65	—
Cang Zhu	36,75	—
Yin Yang Huo	37,20	—
Shan Yu Rou	37,46	—
Bai Shao Yao	37,82	—
Jin Yin Hua	37,87	—
Zi Hua Di Ding	39,12	—
Pi Pa Ye	39,43	—
Dang Gui Wei	41,18	—
He Huan Pi	41,34	—
Long Yan Rou	42,14	—
San Qi	42,63	—
Chuang Mu Xiang	42,79	—
Chi Shao (Yao)	43,39	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Huang Lian	43,62	—
Hong Hua	44,31	—
Shan Yao	45,21	—
Chen Pi	45,50	—
Hong Jing Tian	45,51	—
Zhe Bei Mu	46,28	—
Dang Shen	46,42	—
Zhi Mu	47,38	—
Tao Ren	48,30	—
Chuan Xiong	48,31	—
Mu Dan Pi	49,08	—
Qiang Huo	49,32	—
Di Gu Pi	49,38	—
Ji Xue Teng	49,54	—
Rou Gui	49,62	—
Hua Shi	58,08	—

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
62281	62281	0,00	26,10
62709	62709	0,00	47,43
62710	62710	0,00	47,93
62282	62282	0,00	25,44

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Huo Ma Ren
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60234-2020-11-25
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	1	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	G141HS061SP1	62711	40	beim Lieferant
PhytoComm	Huo Ma Ren	G141HS061SP1	62712	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Huo Ma Ren*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Huo Ma Ren*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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	G141HS061SP1	62711 [†]	20
PhytoComm	Huo Ma Ren	G141HS061SP1	62712 [†]	20

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *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 1 Charge der Substanz/Substanzgruppe *Huo Ma Ren*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Charge, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Huo Ma Ren	G141HS061	2

- 855 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 518 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	19 400
Typ B	0	38	2	9877
Typ C	0	0	2	855

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	95,0000 % (> 87,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8302 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz 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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Huo Ma Ren* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
He Huan Pi	5,59	—
Bai Shao Yao	6,88	—
Gou Teng	7,06	—
Shen Qu	7,91	—
Tao Ren	7,93	—
Gui Zhi	8,77	—
Ling Zhi	8,80	—
Sheng Jiang	9,07	—
Lian Zi	9,49	—
Ji Li	9,59	—
Tai Zi Shen	9,84	—
Ji Xue Teng	9,88	—
Rou Gui	9,90	—
Tian Hua Fen	10,13	—
Ci Wu Jia	10,57	—
Zhe Bei Mu	10,62	—
Ren Dong Teng	11,42	—
Bai Xian Pi	11,59	—
Ye Jiao Teng	11,59	—
Fu Ling	12,04	—
Bai Zi Ren	12,22	—
Yi Yi Ren	12,40	—
Ma Huang Gen	12,63	—
Di Gu Pi	13,52	—
Fu Xiao Mai	13,54	—
Ban Xia (Jiang)	14,16	—
Fo Shou	15,26	—
Chen Pi	15,43	—
Chuan Xiong	15,49	—
Yu Jin	15,72	—
Lian Qiao	16,42	—
Tu Fu Ling	16,72	—
Shan Yao	16,76	—
Pi Pa Ye	16,81	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dan Dou Chi	17,03	—
Zhu Ru	17,06	—
Gua Lou	17,28	—
Dan Shen	18,74	—
Yan Hu Suo	18,89	—
Fu Zi	19,20	—
Tian Men Dong	21,12	—
Chai Hu	21,28	—
Yin Yang Huo	21,78	—
Da Zao	21,94	—
Mao Dong Qing	21,97	—
Yuan Zhi	22,64	—
Hong Jing Tian	23,71	—
Jiao Gu Lan	23,89	—
Ma Huang	24,15	—
Fu Shen	25,38	—
Hou Po	25,50	—
Long Yan Rou	25,86	—
Yu Zhu	26,46	—
Jin Yin Hua	26,53	—
Che Qian Zi	27,47	—
Dang Shen	28,13	—
Dang Gui Wei	28,31	—
Zhi Ke	28,73	—
Cang Zhu	28,93	—
San Qi	29,39	—
Qiang Huo	30,25	—
Wu Wei Zi	30,70	—
Dang Gui	33,14	—
Shan Yu Rou	34,79	—
Huang Qin	35,26	—
Huang Lian	37,35	—
Suan Zao Ren	38,64	—
Gou Qi Zi	38,79	—
Mang Xiao	39,36	—
Sang Zhi	39,77	—
Qing Pi	40,02	—
Du Zhong	40,33	—
Jie Geng	41,97	—
Mu Dan Pi	42,14	—
Zhi Mu	43,83	—
Bai Zhu	43,85	—
Chuan Lian Zi	46,86	—
Gan Cao	47,45	—
Zi Hua Di Ding	48,33	—
Chi Shao (Yao)	49,98	—

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	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62711	62711	0,00	6,15
62712	62712	0,00	5,59

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ji Li
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60110-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 240 Spektren aus insgesamt 241 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9797 Spektren aus insgesamt 241 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 856 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 518 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 240
Typ B	2	118	2	9795
Typ C	1	0	1	855

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 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	99,9684 % (> 99,9324 %)	98,3333 % (> 95,8333 %)
Typ C	99,9225 % (> 99,3408 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ji Li* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tian Hua Fen	5,35	—
Lian Qiao	5,41	—
Bai Shao Yao	5,81	—
Shen Qu	6,66	—
Tai Zi Shen	7,12	—
Huo Ma Ren	7,13	—
Ling Zhi	7,86	—
Bai Zi Ren	7,93	—
He Huan Pi	7,93	—
Zhe Bei Mu	8,27	—
Lian Zi	8,61	—
Ren Dong Teng	8,90	—
Fu Zi	8,91	—
Pi Pa Ye	9,64	—
Gua Lou	9,70	—
Tao Ren	9,86	—
Ci Wu Jia	10,28	—
Shan Yao	10,46	—
Zhu Ru	10,47	—
Fu Ling	11,35	—
Gui Zhi	11,60	—
Sheng Jiang	12,05	—
Chuan Xiong	12,24	—
Di Gu Pi	12,25	—
Hou Po	12,28	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Mao Dong Qing	12,81	—
Gou Teng	12,91	—
Yuan Zhi	13,13	—
Ye Jiao Teng	13,15	—
Jiang Huang	13,41	—
Fu Xiao Mai	13,57	—
Chai Hu	13,93	—
Ban Xia (Jiang)	13,96	—
Yu Jin	14,07	—
Chen Pi	14,08	—
Dan Shen	14,68	—
E Zhu	14,99	—
Yi Yi Ren	15,01	—
Che Qian Zi	15,24	—
Jiao Gu Lan	15,67	—
Rou Gui	15,90	—
(Bai) Dou Kou	15,91	—
Ji Xue Teng	16,02	—
Bai Xian Pi	16,27	—
Cang Zhu	16,89	—
Tu Fu Ling	17,28	—
Ba Ji Tian	17,37	—
Sha Ren	17,45	—
Dan Dou Chi	17,60	—
Fo Shou	17,73	—
Da Zao	17,94	—
Jin Yin Hua	17,98	—
San Qi	18,07	—
Dang Gui Wei	18,37	—
Yan Hu Suo	18,89	—
Suan Zao Ren	19,60	—
Dang Shen	20,48	—
Ma Huang Gen	20,73	—
Tian Men Dong	20,84	—
Yin Yang Huo	20,86	—
Chuan Lian Zi	21,25	—
Yu Zhu	21,37	—
Wu Wei Zi	21,74	—
Mu Dan Pi	22,43	—
Sha Shen (Bei)	22,49	—
Qiang Huo	23,05	—
Du Huo	23,06	—
Wu Yao	23,50	—
Xian He Cao	23,69	—
Dang Gui	23,73	—
Zi Su Zi	24,07	—
Hong Jing Tian	24,15	—
Ma Huang	25,72	—
Qing Pi	26,10	—
Mang Xiao	26,12	—
Shan Yu Rou	26,19	—
Long Yan Rou	26,23	—
Gou Qi Zi	26,27	—
Zhi Ke	26,59	—
Xiang Fu	26,61	—
(Huai) Niu Xi	26,75	—
Cang Er Zi	27,20	—
Fang Feng	27,44	—
Niu Bang Zi	27,78	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sang Zhi	27,81	—
Huang Qin	28,29	—
Du Zhong	28,84	—
(Shi) Chang Pu	29,87	—
Fu Shen	31,12	—
Xie Bai	31,15	—
Lai Fu Zi	31,50	—
Zhi Mu	32,28	—
Bai Bian Dou	32,89	—
Chuang Mu Xiang	33,52	—
Huang Lian	33,76	—
Bai Zhu	35,25	—
Wang Bu Liu Xing	35,32	—
Zi Hua Di Ding	36,20	—
Bai Mao Gen	36,36	—
Zhu Ling	37,57	—
Gan Cao	37,64	—
Huang Qi	37,82	—
Jie Geng	37,93	—
Xin Yi	40,28	—
Ju Hua	40,55	—
Sang Ji Sheng	40,90	—
Sang Bai Pi	41,27	—
Chi Shao (Yao)	41,58	—
Qin Jiao	43,50	—
Gu Sui Bu	45,05	—
Huang Bai	45,27	—
He Shou Wu	45,69	—
Nü Zhen Zi	46,33	—
Ku Shen	47,08	—
Mai Ya	47,39	—
Xi Xian Cao	47,64	—
Pu Gong Ying	47,67	—
Huang Bo	47,68	—
Long Dan (Cao)	47,95	—
Yin Chen Hao	49,30	—

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
62721	62721	0,00	5,35
62546	62546	0,00	6,32
62320	62320	0,00	13,46
62545	62545	0,00	5,41

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62722	62722	0,00	6,10
62319	62319	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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ji Xue Teng
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60099-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	g159h2101122	1
Phytocomm	Ji Xue Teng	G159H2101423	3

- 853 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 517 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	3	158	2	19 317
Typ B	1	80	0	9836
Typ C	0	0	4	853

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	99,9881 % (> 99,9697 %)	98,7500 % (> 96,8750 %)
Typ B	99,9921 % (> 99,9562 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8269 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ji Xue Teng* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ye Jiao Teng	4,48	—
Rou Gui	6,19	—
Ma Huang Gen	6,36	—
Ren Dong Teng	8,24	—
Gou Teng	9,27	—
Fo Shou	10,98	—
Huo Ma Ren	11,11	—
Tai Zi Shen	11,24	—
Bai Shao Yao	11,25	—
Bai Xian Pi	11,91	—
Gui Zhi	13,87	—
He Huan Pi	14,14	—
Dan Dou Chi	14,78	—
Yi Yi Ren	14,82	—
Ling Zhi	15,15	—
Chen Pi	15,41	—
Sheng Jiang	15,94	—
Tu Fu Ling	16,14	—
Shen Qu	16,21	—
Tao Ren	16,75	—
Fu Ling	16,76	—
Fu Shen	16,81	—
Ban Xia (Jiang)	17,01	—
Lian Zi	17,08	—
Dan Shen	17,30	—
Ci Wu Jia	17,59	—
Ma Huang	19,46	—
Yu Jin	19,83	—
Yan Hu Suo	19,83	—
Yin Yang Huo	20,12	—
Zhe Bei Mu	20,19	—
Da Zao	20,63	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fu Xiao Mai	20,88	—
Di Gu Pi	21,18	—
Chuan Xiong	21,58	—
Tian Men Dong	21,69	—
Ji Li	21,90	—
Tian Hua Fen	22,24	—
Lian Qiao	23,48	—
Bai Zi Ren	24,39	—
Long Yan Rou	25,05	—
Pi Pa Ye	25,61	—
Hong Jing Tian	25,80	—
Gua Lou	25,87	—
Mao Dong Qing	25,96	—
Jin Yin Hua	26,38	—
Yuan Zhi	26,68	—
Shan Yao	27,34	—
Zhu Ru	27,42	—
Chai Hu	27,61	—
Fu Zi	27,83	—
Jiao Gu Lan	28,34	—
Zhi Ke	29,65	—
Hou Po	29,70	—
Yu Zhu	30,18	—
Qiang Huo	31,49	—
Cang Zhu	31,65	—
Dang Shen	34,11	—
Huang Lian	34,63	—
Dang Gui Wei	35,09	—
Wu Wei Zi	35,52	—
Huang Qin	35,72	—
Che Qian Zi	37,41	—
Mang Xiao	37,98	—
Sang Zhi	39,14	—
Jie Geng	39,63	—
Mu Dan Pi	40,07	—
San Qi	40,08	—
Gou Qi Zi	40,23	—
Zi Hua Di Ding	40,36	—
Du Zhong	40,79	—
Shan Yu Rou	40,86	—
Dang Gui	42,88	—
Bai Zhu	43,55	—
Gan Cao	44,52	—
Qing Pi	46,77	—
Chi Shao (Yao)	46,82	—
Ban Zhi Lian	47,77	—

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
62559	62559	0,00	4,61
62724	62724	0,00	6,19
62723	62723	0,00	6,46
62560	62560	0,00	4,48

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Jiang Huang
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60181-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 852 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 517 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 320
Typ B	0	80	0	9837
Typ C	2	2	3	850

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 % (> 99,9632 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9282 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,5349 % (> 98,9480 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Jiang Huang* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gui Zhi	7,60	—
Sha Ren	13,94	—
Fu Zi	15,74	—
Ji Li	18,74	—
(Bai) Dou Kou	18,93	—
Pu Gong Ying	19,34	—
He Huan Pi	21,34	—
Shan Yao	22,85	—
Wu Yao	23,28	—
E Zhu	23,89	—
Yan Hu Suo	23,96	—
Xi Xian Cao	25,69	—
Qiang Huo	26,62	—
Chen Pi	26,76	—
Wang Bu Liu Xing	26,80	—
Xiang Fu	26,99	—
Wu Mei	27,21	—
Niu Bang Zi	27,70	—
Cang Er Zi	27,84	—
Sang Ye	27,95	—
Qing Pi	28,32	—
Yu Jin	28,51	—
Huang Lian	28,66	—
Xin Yi	29,97	—
Wu Wei Zi	31,04	—
Yi Mu Cao	31,12	—
Hu Zhang	31,41	—
Du Zhong	31,74	—
Zhi Ke	32,06	—
Han Lian Cao	32,54	—
Gua Lou	32,56	—
Tu Fu Ling	33,11	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Mang Xiao	34,74	—
Zi Su Zi	35,53	—
Xian He Cao	35,70	—
Jiao Gu Lan	36,16	—
Xu Duan	36,27	—
(Shi) Chang Pu	36,83	—
Mao Dong Qing	36,97	—
Huang Bai	37,15	—
Huang Bo	37,29	—
Di Gu Pi	37,84	—
Nü Zhen Zi	38,27	—
Zi Hua Di Ding	38,48	—
Tian Hua Fen	38,88	—
Gu Sui Bu	39,68	—
Ku Shen	40,01	—
Sang Ji Sheng	40,36	—
Hong Jing Tian	40,39	—
Che Qian Zi	41,03	—
Sha Shen (Bei)	41,05	—
Sang Bai Pi	41,14	—
Ye Jiao Teng	41,59	—
Xie Bai	41,95	—
Bai Hua She She Cao	42,31	—
Hou Po	42,94	—
Mu Dan Pi	43,20	—
Dan Dou Chi	44,13	—
Fang Feng	44,29	—
Ma Huang	45,36	—
Jin Yin Hua	45,47	—
Dan Zhu Ye	45,59	—
Chuan Xiong	46,70	—
He Shou Wu	46,99	—
Du Huo	47,03	—
Ba Ji Tian	47,09	—
Xia Ku Cao	48,12	—
Yin Yang Huo	48,84	—
Bai Bian Dou	48,84	—
Sang Zhi	49,03	—
Dang Gui	49,11	—
Bai Mao Gen	49,36	—
Gan Cao	49,82	—
Lian Qiao	50,08	—

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	7,80
62374	62374	0,00	15,78
62520	62520	0,00	7,60
62373	62373	0,00	15,74

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Jiao Gu Lan
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60332-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 854 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 518 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 320
Typ B	0	80	0	9837
Typ C	0	0	3	854

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 % (> 99,9632 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9282 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8280 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Jiao Gu Lan* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Jin Yin Hua	7,62	—
Shan Yao	10,44	—
Suan Zao Ren	10,68	—
Cang Zhu	10,78	—
Lian Qiao	11,54	—
Bai Zhu	11,58	—
Hong Jing Tian	11,73	—
Dan Shen	12,19	—
Zi Hua Di Ding	12,25	—
Mu Dan Pi	12,86	—
Shan Yu Rou	13,15	—
Wu Wei Zi	13,28	—
Ji Li	13,60	—
Chai Hu	14,70	—
Qing Pi	14,97	—
Chuan Xiong	15,68	—
Mao Dong Qing	16,03	—
Gou Qi Zi	16,91	—
Zhi Ke	17,16	—
Bai Zi Ren	17,43	—
Gua Lou	18,00	—
Yuan Zhi	18,10	—
Pi Pa Ye	18,72	—
Chen Pi	18,83	—
Dang Shen	18,93	—
Hou Po	19,88	—
Ren Dong Teng	21,19	—
Qiang Huo	21,55	—
Lian Zi	21,62	—
Ling Zhi	22,05	—
Bai Shao Yao	22,30	—
Cang Er Zi	22,49	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yan Hu Suo	23,08	—
Huang Bai	23,70	—
Ye Jiao Teng	23,76	—
Fu Zi	23,91	—
Ma Huang	23,98	—
Hong Hua	24,14	—
Yin Yang Huo	24,19	—
Du Zhong	24,46	—
Dan Dou Chi	24,58	—
Shen Qu	25,57	—
Di Gu Pi	25,76	—
Chuang Mu Xiang	26,43	—
Yu Zhu	26,50	—
San Qi	26,54	—
Fu Ling	27,07	—
Zhe Bei Mu	27,33	—
Bai Xian Pi	27,62	—
Sang Ye	28,54	—
Huo Ma Ren	28,66	—
He Huan Pi	28,94	—
Tai Zi Shen	29,15	—
Ji Xue Teng	30,17	—
Sheng Jiang	30,77	—
Dang Gui	31,23	—
Chi Shao (Yao)	31,33	—
Huang Lian	31,52	—
Yu Jin	31,90	—
Che Qian Zi	31,96	—
Huang Qin	32,54	—
Gan Cao	32,97	—
Gou Teng	33,37	—
Tao Ren	34,94	—
Dang Gui Wei	35,58	—
Tian Hua Fen	36,33	—
Long Yan Rou	36,38	—
Gui Zhi	36,38	—
Wu Mei	38,03	—
Zhu Ru	38,37	—
Zhi Mu	38,63	—
Tu Fu Ling	38,80	—
Rou Gui	39,10	—
Sang Zhi	39,34	—
Bai Mao Gen	40,32	—
Ci Wu Jia	41,41	—
Yi Yi Ren	42,25	—
Pu Gong Ying	43,24	—
Da Zao	43,39	—
Mang Xiao	44,94	—
Xi Xian Cao	45,11	—
Niu Bang Zi	45,53	—
Ma Huang Gen	46,06	—
Jie Geng	47,61	—
Wu Yao	48,47	—
Ban Xia (Jiang)	48,67	—

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
62442	62442	0,00	9,02
62665	62665	0,00	10,44
62666	62666	0,00	10,73
62441	62441	0,00	7,62

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Jie Geng
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60034-2020-11-25
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	2	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	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 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Jie Geng*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *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	G193H1015721	62247 [†]	20
PhytoComm	Jie Geng	G193H1015721	62248 [†]	20
PhytoComm	Jie Geng	G193H1015821	62365 [†]	20
PhytoComm	Jie Geng	G193H1015821	62366 [†]	20

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	G193H1015521	4
Phytocomm	Jie Geng	g193h1015221	1

- 852 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 517 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	0	156	4	19 320
Typ B	4	72	8	9833
Typ C	3	1	4	849

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	100,0000 % (> 99,9632 %)	97,5000 % (> 95,6250 %)
Typ B	99,9789 % (> 99,9430 %)	90,0000 % (> 86,2500 %)
Typ C	99,3282 % (> 98,7413 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Jie Geng* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Zhu	3,79	—
Di Gu Pi	9,44	—
Sang Zhi	11,37	—
Huang Qi	16,28	—
Tian Hua Fen	19,33	—
Bai Mao Gen	21,00	—
Chi Shao (Yao)	23,52	—
Du Huo	23,69	—
Sheng Jiang	23,94	—
Gua Lou	25,56	—
Lai Fu Zi	26,11	—
Qing Pi	26,24	—
Qin Jiao	26,38	—
Chuan Lian Zi	27,43	—
Tu Fu Ling	28,06	—
San Qi	28,09	—
Yuan Zhi	28,44	—
Shan Yao	28,48	—
Mu Dan Pi	28,51	—
Xiang Fu	28,55	—
(Huai) Niu Xi	28,80	—
Bai Xian Pi	28,96	—
Long Yan Rou	29,61	—
Lian Zi	29,84	—
Mai Men Dong	29,87	—
Ji Li	30,03	—
Bai He	30,98	—
Ban Zhi Lian	31,54	—
Dang Gui	31,81	—
Tian Men Dong	32,11	—
Bai Shao Yao	32,41	—
Mang Xiao	32,47	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
E Zhu	33,05	—
Chai Hu	33,45	—
Rou Gui	33,53	—
(Shi) Chang Pu	34,59	—
Ba Ji Tian	35,25	—
Ye Jiao Teng	35,90	—
Chen Pi	36,14	—
Zhe Bei Mu	36,29	—
Da Zao	36,62	—
Cang Er Zi	36,74	—
Fu Ling	36,82	—
Sha Shen (Bei)	38,27	—
Zhi Ke	38,38	—
Gui Zhi	38,55	—
Fo Shou	38,71	—
Jin Yin Hua	38,87	—
Zi Su Zi	39,11	—
Gou Teng	39,15	—
Chuan Xiong	39,24	—
Xie Bai	40,34	—
Fu Zi	40,74	—
Dang Gui Wei	40,78	—
Ku Shen	40,89	—
Mai Ya	41,15	—
Yi Yi Ren	41,25	—
Shan Yu Rou	41,28	—
Shen Qu	41,96	—
Fang Feng	41,99	—
Wu Wei Zi	42,22	—
Ren Dong Teng	42,38	—
Qiang Huo	43,07	—
Bai Bian Dou	43,12	—
Yu Jin	43,21	—
Ji Xue Teng	43,36	—
Dan Dou Chi	43,81	—
He Huan Pi	43,85	—
Ma Huang Gen	43,96	—
Niu Bang Zi	43,97	—
Gou Qi Zi	44,30	—
Gan Cao	45,30	—
Huang Lian	45,48	—
Dan Shen	45,76	—
Tao Ren	46,30	—
Dang Shen	46,48	—
Wu Yao	46,62	—
Huang Qin	47,02	—
Yin Yang Huo	47,85	—
Jiang Huang	47,94	—
Mao Dong Qing	47,94	—
Zhu Ru	48,35	—
Lian Qiao	48,59	—
Pu Gong Ying	49,10	—
Cang Zhu	49,46	—

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
62365	62365	0,00	8,70
62248	62248	0,00	4,62
62366	62366	0,00	9,44
62247	62247	0,00	3,79

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Jin Qian Cao
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	50293-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 856 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 518 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	1	0	1	855

Die Substanz/Substanzgruppe *Jin Qian 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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,8837 % (> 99,3020 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz 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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Jin Qian Cao* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Pu Gong Ying	18,29	—
Jing Jie	20,01	—
Wu Jia Pi	22,78	—
Sha Ren	23,72	—
Du Zhong	23,90	—
Dan Zhu Ye	27,64	—
Sang Ji Sheng	28,35	—
Gou Teng	28,60	—
Yin Chen Hao	31,90	—
Xuan Shen	32,38	—
Ge Gen	33,29	—
Hong Jing Tian	34,16	—
Yu Xing Cao	34,18	—
Qing Hao	35,08	—
Nü Zhen Zi	35,53	—
Xian He Cao	35,79	—
Sang Bai Pi	37,39	—
Zhi Shi	40,56	—
Qiang Huo	46,08	—
He Shou Wu	46,28	—
Gu Sui Bu	48,42	—
Hua Shi	49,08	—
Huang Bo	50,09	—

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	19,14
62465	62465	0,00	18,29

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Jin Yin Hua
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60350-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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.
- 857 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 519 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	19 400
Typ B	2	40	0	9875
Typ C	0	0	0	857

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	99,9842 % (> 99,9484 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8345 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Jin Yin Hua* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Jiao Gu Lan	9,37	—
Chuan Xiong	10,39	—
Mu Dan Pi	11,32	—
Fu Zi	11,60	—
Pi Pa Ye	11,60	—
Shan Yu Rou	11,65	—
Lian Qiao	12,08	—
Yan Hu Suo	12,28	—
Hou Po	12,29	—
Gua Lou	12,30	—
Cang Zhu	12,42	—
Gou Qi Zi	13,49	—
Wu Wei Zi	13,74	—
Shan Yao	13,76	—
Ren Dong Teng	14,30	—
Zhi Ke	15,13	—
Yuan Zhi	16,83	—
Ji Li	17,16	—
Qing Pi	17,40	—
Hong Jing Tian	17,73	—
Bai Shao Yao	17,89	—
Dan Shen	18,06	—
Ma Huang	18,10	—
Zi Hua Di Ding	18,15	—
Chen Pi	18,17	—
Chai Hu	18,20	—
Bai Zhu	18,24	—
San Qi	18,30	—
Zhe Bei Mu	19,39	—
Dang Gui	19,52	—
Bai Zi Ren	20,13	—
Dang Shen	20,56	—
Ye Jiao Teng	20,89	—
Chuang Mu Xiang	20,96	—
Suan Zao Ren	21,06	—
Tai Zi Shen	21,44	—
He Huan Pi	21,77	—
Yin Yang Huo	22,01	—
Yu Zhu	22,18	—
Qiang Huo	22,45	—
Lian Zi	22,65	—
Mao Dong Qing	22,71	—
Ji Xue Teng	22,93	—
Huo Ma Ren	23,86	—
Tian Hua Fen	24,05	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Shen Qu	24,57	—
Gan Cao	25,21	—
Dan Dou Chi	25,86	—
Huang Qin	26,00	—
Tao Ren	26,13	—
Di Gu Pi	26,54	—
Che Qian Zi	26,72	—
Bai Xian Pi	26,95	—
Tu Fu Ling	27,02	—
Dang Gui Wei	27,34	—
Gou Teng	29,34	—
Ling Zhi	29,43	—
Yu Jin	30,00	—
Du Zhong	30,12	—
Fu Ling	30,30	—
Huang Lian	30,39	—
Sheng Jiang	31,07	—
Hong Hua	31,59	—
Sang Ye	31,94	—
Chi Shao (Yao)	32,12	—
Huang Bai	32,70	—
Cang Er Zi	32,75	—
Ci Wu Jia	32,98	—
Long Yan Rou	33,53	—
Gui Zhi	34,86	—
Zhi Mu	35,02	—
Ban Xia (Jiang)	35,99	—
Yi Yi Ren	36,08	—
Da Zao	36,37	—
Rou Gui	36,81	—
Sang Zhi	37,53	—
Zhu Ru	37,70	—
Bai Mao Gen	44,18	—
Ma Huang Gen	44,22	—
Mang Xiao	44,68	—
Jie Geng	45,96	—
Fu Xiao Mai	46,16	—
Fo Shou	48,17	—

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
62578	62578	0,00	9,37
62577	62577	0,00	9,38

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Jing Jie**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 25.11.2020
Berichtsnummer 60088-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *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 *Jing Jie*.
- 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	Jing Jie	G221H1038221	1
Phytocomm	Jing Jie	g221h1038221	1

- 855 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 517 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 320
Typ B	0	80	0	9837
Typ C	0	0	2	855

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 % (> 99,9632 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9282 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8302 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Jing Jie* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Du Zhong	7,59	—
Dan Zhu Ye	7,97	—
Sang Bai Pi	14,50	—
Sha Ren	15,55	—
Sang Ji Sheng	17,72	—
He Shou Wu	18,24	—
Wu Jia Pi	18,91	—
Jin Qian Cao	19,38	—
Nü Zhen Zi	22,97	—
Xian He Cao	23,07	—
Yin Chen Hao	24,13	—
Bu Gu Zhi	26,11	—
Gu Sui Bu	26,96	—
Pu Gong Ying	28,59	—
Ge Gen	29,72	—
Yu Xing Cao	29,94	—
Gou Teng	31,85	—
Xuan Shen	35,43	—
Wu Zhu Yu	35,80	—
He Huan Pi	35,83	—
Hong Jing Tian	38,63	—
Zhi Shi	39,09	—
Qing Hao	39,10	—
Qiang Huo	40,19	—
Yi Mu Cao	41,60	—
Yu Jin	41,97	—
Huang Bo	42,48	—
Sang Ye	42,69	—
Fang Feng	47,77	—
Hua Shi	49,03	—
Gui Zhi	49,10	—
Chen Pi	49,82	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Hu Zhang	49,89	—
Fu Zi	50,31	—

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
62497	62497	0,00	7,59
62751	62751	0,00	8,13
62498	62498	0,00	7,91
62752	62752	0,00	7,97

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ju Hua**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 25.11.2020
Berichtsnummer 10002256-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 853 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 517 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	2	0	4	851

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,8560 % (> 99,2695 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ju Hua* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fang Feng	16,88	—
Du Huo	19,24	—
(Shi) Chang Pu	20,25	—
Wu Yao	22,13	—
Qing Pi	23,64	—
Xiang Fu	24,56	—
Dang Gui	24,81	—
Chen Pi	25,43	—
Bai Mao Gen	25,83	—
Gua Lou	25,94	—
Gu Sui Bu	27,02	—
Qiang Huo	28,23	—
He Huan Pi	28,79	—
Huang Qi	28,84	—
Gui Zhi	29,24	—
Xie Bai	29,91	—
He Shou Wu	30,26	—
Mu Dan Pi	30,62	—
Sha Ren	31,31	—
Chi Shao (Yao)	32,51	—
Xu Duan	32,66	—
Wu Zhu Yu	33,16	—
Hong Jing Tian	33,55	—
Ku Shen	34,61	—
Huang Bo	35,38	—
Mang Xiao	37,68	—
Xian He Cao	37,83	—
Yi Mu Cao	37,96	—
Ji Li	38,22	—
Shan Yao	38,54	—
Sang Zhi	38,95	—
Jiang Huang	38,99	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yin Chen Hao	39,43	—
Cang Er Zi	39,55	—
Sang Ji Sheng	39,90	—
Yu Jin	40,17	—
Ge Gen	40,64	—
(Huai) Niu Xi	40,80	—
Tian Hua Fen	41,00	—
Zhi Ke	42,71	—
Fu Zi	42,75	—
Di Gu Pi	43,24	—
Pu Gong Ying	43,27	—
Yuan Zhi	43,65	—
Ba Ji Tian	43,69	—
E Zhu	43,76	—
Nü Zhen Zi	43,99	—
Niu Bang Zi	44,88	—
Wu Wei Zi	44,91	—
Xin Yi	45,16	—
Gan Cao	46,14	—
(Bai) Dou Kou	46,29	—
Sang Bai Pi	46,98	—
Jie Geng	47,24	—
Zhi Shi	47,64	—

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	16,88
62776	62776	0,00	17,52

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Jue Ming Zi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	10002262-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 440 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9838 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden

durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 853 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 518 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 440
Typ B	0	79	0	9838
Typ C	0	0	4	853

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 % (> 99,9636 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9282 %)	100,0000 % (> 92,4051 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8269 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz 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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Jue Ming Zi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Shu Di (Huang)	14,08	—
Ai Ye	21,48	—
(Sheng) Di Huang	26,19	—
Yu Xing Cao	30,14	—
Guang Huo Xiang	31,93	—
Hua Shi	43,00	—
Pu Gong Ying	45,27	—

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	14,08

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ku Shen**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 25.11.2020
Berichtsnummer 60112-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *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

- 855 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 517 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	1	0	2	854

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,8450 % (> 99,2600 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz 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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ku Shen* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Niu Bang Zi	17,56	—
Cang Er Zi	20,21	—
Yi Mu Cao	21,87	—
Xiang Fu	24,23	—
(Huai) Niu Xi	24,25	—
Shan Yao	26,07	—
Gua Lou	26,76	—
Zhi Zi	27,99	—
Qing Pi	28,05	—
Lian Qiao	28,67	—
Gan Cao	29,36	—
Di Gu Pi	29,68	—
Dong Gua Zi	31,29	—
Tian Hua Fen	31,95	—
Shen Qu	32,06	—
Jiang Huang	32,34	—
Huang Bo	32,67	—
Sang Zhi	33,12	—
Wu Wei Zi	33,80	—
Gui Zhi	34,30	—
Nü Zhen Zi	34,42	—
Yuan Zhi	35,13	—
Huang Qi	35,65	—
Zhi Ke	36,00	—
Jin Yin Hua	36,75	—
Wu Mei	37,13	—
Wu Yao	37,17	—
Chi Shao (Yao)	37,41	—
Qiang Huo	38,46	—
(Bai) Dou Kou	39,16	—
Xie Bai	39,80	—
Shan Yu Rou	40,09	—
Xu Duan	40,09	—
Mu Dan Pi	40,52	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Mao Gen	41,13	—
Mang Xiao	41,16	—
(Shi) Chang Pu	41,29	—
Pu Gong Ying	41,41	—
Fu Zi	42,10	—
Jie Geng	43,33	—
Chuan Xiong	43,82	—
Zi Su Zi	45,37	—
Sha Ren	45,81	—
Huang Bai	48,17	—
Du Huo	48,38	—
Suan Zao Ren	49,03	—
Hou Po	49,52	—
Yan Hu Suo	49,57	—
Xi Xian Cao	49,84	—
Jiao Gu Lan	50,02	—

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
62500	62500	0,00	17,56
62499	62499	0,00	18,49

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Lai Fu Zi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60067-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 854 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	0	0	3	854

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8280 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz 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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Lai Fu Zi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
San Qi	19,29	—
Sheng Jiang	20,82	—
Jie Geng	20,99	—
Di Gu Pi	23,43	—
Bai Bian Dou	25,38	—
Bai Zhu	25,75	—
Bai He	26,76	—
Tian Hua Fen	26,77	—
Chuan Lian Zi	27,05	—
Mang Xiao	29,10	—
Qing Pi	29,71	—
Sang Zhi	30,28	—
Shan Yao	32,68	—
Mai Men Dong	34,02	—
Cang Er Zi	34,52	—
Zi Su Zi	34,92	—
E Zhu	35,31	—
Bai Xian Pi	38,37	—
Mai Ya	38,42	—
Xie Bai	38,86	—
Ji Li	38,89	—
Du Huo	38,91	—
Mu Dan Pi	40,47	—
Qiang Huo	41,18	—
Lian Zi	41,23	—
Fu Ling	41,82	—
Tu Fu Ling	41,85	—
Huang Qi	41,96	—
Jiang Huang	42,15	—
Dang Gui	42,53	—
Ba Ji Tian	43,57	—
Gui Zhi	43,86	—
Rou Gui	44,03	—
Yi Yi Ren	44,79	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tian Men Dong	45,66	—
Da Zao	45,85	—
Chai Hu	46,18	—
Gua Lou	46,81	—
Qin Jiao	47,01	—
Ku Shen	47,39	—
Yan Hu Suo	47,43	—
Bai Shao Yao	47,87	—
Long Dan (Cao)	48,83	—
Ren Dong Teng	48,94	—
Fang Feng	49,05	—
Yuan Zhi	49,32	—
Ye Jiao Teng	49,91	—
Wu Wei Zi	49,99	—

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
62491	62491	0,00	19,74
62492	62492	0,00	19,29

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Lian Qiao**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 25.11.2020
Berichtsnummer 60146-2020-11-25
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	2	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	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 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lian Qiao*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lian Qiao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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	G105H1132821	62337 [†]	20
PhytoComm	Lian Qiao	G105H1132821	62338 [†]	20
PhytoComm	Lian Qiao	G105HS252RW1	62685 [†]	20
PhytoComm	Lian Qiao	G105HS252RW1	62686 [†]	20

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 854 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	19 320
Typ B	1	80	0	9836
Typ C	0	0	3	854

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 % (> 99,9632 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	99,9947 % (> 99,9588 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8280 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Lian Qiao* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ji Li	5,43	—
Yuan Zhi	6,04	—
Shan Yao	6,70	—
Bai Zi Ren	9,09	—
Lian Zi	10,48	—
Suan Zao Ren	11,02	—
Pi Pa Ye	11,18	—
Jiao Gu Lan	11,31	—
Chuan Xiong	12,08	—
Shen Qu	12,31	—
Ling Zhi	12,66	—
Cang Zhu	13,18	—
Fu Zi	13,33	—
Mao Dong Qing	13,44	—
Hou Po	13,63	—
San Qi	15,02	—
Jin Yin Hua	15,19	—
Ren Dong Teng	15,78	—
Huo Ma Ren	15,89	—
Fu Ling	15,98	—
Gua Lou	16,52	—
Dan Shen	16,62	—
Bai Shao Yao	16,86	—
Chen Pi	17,20	—
Chai Hu	17,58	—
Niu Bang Zi	18,08	—
Wu Wei Zi	18,59	—
Zhe Bei Mu	18,61	—
Tai Zi Shen	18,62	—
Sheng Jiang	19,03	—
Tu Fu Ling	19,47	—
Mu Dan Pi	19,76	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dang Shen	20,29	—
He Huan Pi	20,61	—
Tian Hua Fen	20,64	—
Shan Yu Rou	20,68	—
Yu Jin	20,73	—
Dan Dou Chi	21,26	—
Yu Zhu	21,42	—
Di Gu Pi	21,59	—
Yan Hu Suo	22,15	—
Bai Xian Pi	22,29	—
Gou Qi Zi	22,33	—
Gui Zhi	22,65	—
Dang Gui	23,35	—
Gan Cao	23,59	—
Zhu Ru	23,92	—
Ye Jiao Teng	24,45	—
Che Qian Zi	24,56	—
Gou Teng	24,67	—
Ji Xue Teng	25,14	—
Chuang Mu Xiang	25,29	—
Qing Pi	25,52	—
Yin Yang Huo	25,54	—
Zhi Ke	25,81	—
Qiang Huo	26,01	—
Hong Jing Tian	26,36	—
Dang Gui Wei	26,48	—
Tao Ren	27,46	—
Ku Shen	27,47	—
Du Zhong	28,59	—
Yi Yi Ren	28,82	—
Chi Shao (Yao)	29,04	—
Zhi Mu	29,86	—
Xiang Fu	30,47	—
Ci Wu Jia	30,71	—
Rou Gui	31,41	—
Ban Xia (Jiang)	31,99	—
Ma Huang	32,04	—
Fu Xiao Mai	32,22	—
Zi Hua Di Ding	32,35	—
Ma Huang Gen	32,65	—
Huang Qin	33,76	—
Bai Zhu	34,15	—
Da Zao	34,53	—
Cang Er Zi	35,46	—
Huang Lian	36,20	—
(Huai) Niu Xi	36,31	—
Tian Men Dong	39,65	—
Sang Zhi	39,93	—
Long Yan Rou	40,67	—
Fo Shou	41,48	—
Huang Bai	41,98	—
Wu Yao	42,57	—
Mang Xiao	43,73	—
Wu Mei	45,01	—
Chuan Lian Zi	45,02	—
Sang Ye	45,29	—
Huang Bo	45,58	—
Dong Gua Zi	45,69	—
Yi Mu Cao	45,99	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fu Shen	47,12	—
Zhi Zi	47,95	—
Jie Geng	49,09	—
Bai Mao Gen	49,86	—
Zi Su Zi	50,06	—

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
62337	62337	0,00	18,13
62686	62686	0,00	5,43
62685	62685	0,00	6,22
62338	62338	0,00	18,08

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Lian Zi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60248-2020-11-25
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	1	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	G171HS312SK1	62567	40	beim Lieferant
PhytoComm	Lian Zi	G171HS312SK1	62568	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lian Zi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *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	G171HS312SK1	62567†	20
PhytoComm	Lian Zi	G171HS312SK1	62568†	20

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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.
- 857 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 519 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	80	0	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	0	0	0	857

Die Substanz/Substanzgruppe *Lian 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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8345 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Lian Zi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ji Li	7,68	—
Ling Zhi	8,70	—
Shen Qu	10,58	—
Tu Fu Ling	11,11	—
Huo Ma Ren	11,27	—
Ren Dong Teng	11,60	—
Bai Shao Yao	12,13	—
He Huan Pi	12,18	—
Bai Xian Pi	12,38	—
Fu Ling	12,86	—
Bai Zi Ren	13,07	—
Sheng Jiang	13,48	—
Tao Ren	13,97	—
Yuan Zhi	13,98	—
Zhe Bei Mu	13,99	—
Gui Zhi	14,62	—
Lian Qiao	15,14	—
Tai Zi Shen	15,17	—
Chai Hu	15,32	—
Shan Yao	15,52	—
Gua Lou	15,54	—
Ye Jiao Teng	15,76	—
Pi Pa Ye	16,08	—
Chen Pi	16,23	—
Chuan Xiong	16,58	—
Mao Dong Qing	16,69	—
Ci Wu Jia	17,03	—
Rou Gui	17,33	—
Dan Dou Chi	17,37	—
Yu Jin	17,46	—
Tian Hua Fen	17,88	—
Gou Teng	18,32	—
Fu Zi	18,66	—
Di Gu Pi	18,69	—
Zhu Ru	19,29	—
Dan Shen	19,78	—
Yi Yi Ren	19,87	—
Jiao Gu Lan	20,07	—
San Qi	20,76	—
Hou Po	21,43	—
Yu Zhu	22,19	—
Cang Zhu	22,29	—
Fu Xiao Mai	22,41	—
Tian Men Dong	22,49	—
Ma Huang Gen	22,92	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ji Xue Teng	23,24	—
Hong Jing Tian	23,34	—
Fo Shou	24,27	—
Dang Gui Wei	24,30	—
Dang Shen	24,56	—
Yin Yang Huo	24,62	—
Che Qian Zi	25,18	—
Ban Xia (Jiang)	25,82	—
Suan Zao Ren	26,23	—
Qiang Huo	28,26	—
Jin Yin Hua	28,29	—
Da Zao	28,39	—
Zhi Ke	28,39	—
Ma Huang	28,70	—
Yan Hu Suo	29,07	—
Long Yan Rou	29,45	—
Gou Qi Zi	30,97	—
Wu Wei Zi	31,47	—
Dang Gui	31,47	—
Shan Yu Rou	32,74	—
Fu Shen	35,27	—
Mu Dan Pi	35,60	—
Qing Pi	36,01	—
Du Zhong	37,87	—
Sang Zhi	38,98	—
Chuan Lian Zi	39,05	—
Huang Qin	39,16	—
Chuang Mu Xiang	39,62	—
Huang Lian	39,73	—
Bai Zhu	39,85	—
Mang Xiao	40,08	—
Zhi Mu	40,29	—
Jie Geng	42,77	—
Zi Hua Di Ding	45,95	—
Chi Shao (Yao)	47,49	—
Bai Bian Dou	49,53	—
Zi Su Zi	49,81	—

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	9,14
62568	62568	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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ling Zhi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60187-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *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 *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

- 855 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 517 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	0	0	2	855

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8302 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz 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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ling Zhi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ren Dong Teng	5,32	—
Bai Xian Pi	7,19	—
Yu Jin	7,25	—
Dan Dou Chi	7,36	—
Chai Hu	8,32	—
Hou Po	8,70	—
Shen Qu	8,79	—
Lian Zi	9,27	—
Mao Dong Qing	10,12	—
Yuan Zhi	10,33	—
Ji Li	10,94	—
Lian Qiao	11,46	—
Tu Fu Ling	11,89	—
Ye Jiao Teng	12,85	—
Che Qian Zi	13,15	—
Yin Yang Huo	13,74	—
Shan Yao	14,76	—
He Huan Pi	15,03	—
Sheng Jiang	15,94	—
Dan Shen	16,41	—
Yan Hu Suo	16,46	—
Jiao Gu Lan	16,47	—
Pi Pa Ye	16,58	—
Chuan Xiong	16,91	—
Gou Teng	17,02	—
Rou Gui	17,36	—
Huo Ma Ren	17,49	—
Qiang Huo	17,86	—
Fu Ling	17,88	—
Fu Zi	18,11	—
Ji Xue Teng	18,37	—
Gui Zhi	18,92	—
Tian Hua Fen	19,83	—
Ma Huang Gen	20,18	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yi Yi Ren	20,45	—
Bai Shao Yao	20,77	—
Hong Jing Tian	21,80	—
Jin Yin Hua	21,88	—
Du Zhong	22,15	—
Tao Ren	22,34	—
Gua Lou	22,50	—
Bai Zi Ren	22,67	—
Tai Zi Shen	22,99	—
Qing Pi	23,12	—
Zhe Bei Mu	23,12	—
Suan Zao Ren	23,86	—
Wu Wei Zi	23,86	—
Chen Pi	24,33	—
Di Gu Pi	24,68	—
Ma Huang	25,20	—
Mu Dan Pi	25,56	—
Cang Zhu	26,15	—
Zhi Ke	26,17	—
Ci Wu Jia	29,47	—
Fu Xiao Mai	30,50	—
Ban Xia (Jiang)	31,26	—
Huang Lian	31,37	—
Yu Zhu	31,37	—
Zhu Ru	31,67	—
Zi Hua Di Ding	31,93	—
San Qi	32,23	—
Gou Qi Zi	33,63	—
Dang Shen	35,64	—
Fu Shen	35,76	—
Dang Gui	35,88	—
Da Zao	36,11	—
Fo Shou	36,77	—
Dang Gui Wei	37,26	—
Tian Men Dong	37,45	—
Long Yan Rou	37,50	—
Huang Bai	38,27	—
Chuang Mu Xiang	39,23	—
Shan Yu Rou	39,74	—
Mang Xiao	40,52	—
Huang Qin	41,09	—
Sang Zhi	41,82	—
Wang Bu Liu Xing	45,65	—
Bai Zhu	45,76	—
Chuan Lian Zi	46,32	—
Cang Er Zi	46,96	—
Chi Shao (Yao)	46,99	—
Jie Geng	47,56	—
Zi Su Zi	48,44	—
Bai Bian Dou	48,52	—
Ban Zhi Lian	49,68	—

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
62453	62453	0,00	7,25
62454	62454	0,00	5,32

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Long Dan (Cao)**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 25.11.2020
Berichtsnummer 60227-2020-11-25
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)	1	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)	G112H1705821	62531	40	beim Lieferant
PhytoComm	Long Dan (Cao)	G112H1705821	62532	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Long Dan (Cao)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *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)	G112H1705821	62531 [†]	20
PhytoComm	Long Dan (Cao)	G112H1705821	62532 [†]	20

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 853 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 517 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	80	0	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	0	0	4	853

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8269 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz 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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Long Dan (Cao)* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Jie Geng	16,70	—
Di Gu Pi	16,92	—
Chuan Lian Zi	17,37	—
Da Zao	17,43	—
Mai Ya	17,92	—
Dang Gui	19,30	—
Mang Xiao	22,04	—
San Qi	22,46	—
Lai Fu Zi	23,30	—
Du Huo	23,78	—
Sang Zhi	23,90	—
Sha Shen (Bei)	23,91	—
E Zhu	23,95	—
Bai Bian Dou	26,49	—
Ji Li	27,09	—
Mai Men Dong	28,02	—
Bai He	28,98	—
Ba Ji Tian	30,29	—
Sheng Jiang	31,13	—
(Huai) Niu Xi	31,20	—
Bai Zhu	32,23	—
Qin Jiao	32,34	—
Mu Dan Pi	33,45	—
Zhu Ling	33,89	—
Huang Qi	33,91	—
Fang Feng	33,95	—
Jiang Huang	36,47	—
Yan Hu Suo	36,85	—
He Huan Pi	37,51	—
Xian He Cao	38,35	—
Chen Pi	38,53	—
Tian Hua Fen	38,59	—
Sha Ren	39,09	—
Yu Jin	39,86	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Mao Gen	40,54	—
Gui Zhi	40,72	—
Zi Su Zi	40,90	—
Cang Er Zi	41,77	—
Shan Yao	41,88	—
Ban Zhi Lian	45,16	—
Xie Bai	45,23	—
Qing Pi	47,68	—
(Shi) Chang Pu	49,55	—
(Bai) Dou Kou	50,04	—

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
62532	62532	0,00	16,70
62531	62531	0,00	16,90

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Long Yan Rou
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60463-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *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 *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

- 856 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 518 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 320
Typ B	0	80	0	9837
Typ C	0	0	1	856

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 % (> 99,9632 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9282 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8367 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Long Yan Rou* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chen Pi	6,03	—
Da Zao	10,24	—
Yu Zhu	11,67	—
Gou Qi Zi	12,44	—
Gua Lou	12,65	—
Dang Shen	14,96	—
Fo Shou	15,25	—
Dang Gui Wei	16,27	—
Ye Jiao Teng	16,84	—
Tian Men Dong	17,01	—
Di Gu Pi	17,72	—
Bai Shao Yao	17,84	—
Chuan Xiong	18,49	—
Zhe Bei Mu	18,69	—
Ma Huang	18,89	—
Jie Geng	19,08	—
Cang Zhu	19,32	—
Tao Ren	19,61	—
Yuan Zhi	20,38	—
Bai Zhu	20,54	—
Gou Teng	21,06	—
San Qi	21,48	—
Tai Zi Shen	21,68	—
Chuang Mu Xiang	22,25	—
Hong Jing Tian	22,27	—
Shen Qu	22,60	—
Zhi Ke	23,29	—
Dang Gui	23,52	—
Rou Gui	23,64	—
He Huan Pi	23,65	—
Gui Zhi	23,73	—
Ban Xia (Jiang)	23,73	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tu Fu Ling	24,27	—
Ji Xue Teng	24,56	—
Pi Pa Ye	24,64	—
Fu Shen	24,79	—
Ren Dong Teng	25,11	—
Ci Wu Jia	25,48	—
Lian Zi	25,87	—
Lian Qiao	26,04	—
Huang Qin	26,05	—
Dan Shen	26,26	—
Shan Yu Rou	27,01	—
Yin Yang Huo	27,36	—
Bai Xian Pi	27,48	—
Shan Yao	27,54	—
Gan Cao	28,14	—
Sheng Jiang	28,78	—
Bai Zi Ren	28,80	—
Jin Yin Hua	28,82	—
Ma Huang Gen	28,90	—
Fu Xiao Mai	29,11	—
Ji Li	29,19	—
Jiao Gu Lan	29,61	—
Fu Zi	30,73	—
Huo Ma Ren	30,78	—
Hou Po	31,02	—
Sang Zhi	31,03	—
Fu Ling	31,83	—
Dan Dou Chi	33,13	—
Mai Men Dong	33,77	—
Chi Shao (Yao)	33,84	—
Wu Wei Zi	33,85	—
Ling Zhi	33,89	—
Yi Yi Ren	34,15	—
Yan Hu Suo	34,62	—
Zi Hua Di Ding	34,69	—
Chai Hu	35,32	—
Huang Qi	36,63	—
Tian Hua Fen	36,67	—
Mao Dong Qing	36,72	—
Mu Dan Pi	37,12	—
Yu Jin	37,38	—
Zhu Ru	38,10	—
Zhi Mu	40,48	—
Qiang Huo	40,82	—
Mang Xiao	41,13	—
Che Qian Zi	41,35	—
Suan Zao Ren	44,56	—
Huang Lian	45,16	—
Chuan Lian Zi	49,82	—
Du Huo	50,02	—

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	6,33
62267	62267	0,00	13,82
62268	62268	0,00	12,96
62728	62728	0,00	6,03

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Ma Huang**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 25.11.2020
Berichtsnummer 50283-2020-11-25
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	2	0	2

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	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 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ma Huang*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *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	G097HS255RT1	62681 [†]	20
PhytoComm	Ma Huang	G097HS255RT1	62682 [†]	20
PhytoComm	Ma Huang	G097HS255SL1	62693 [†]	20
PhytoComm	Ma Huang	G097HS255SL1	62694 [†]	20

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *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 *Ma 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	Ma Huang	G097H1101522	2
PhytoComm	Ma Huang	G097H1101623	1

- 854 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 517 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	160	0	19 320
Typ B	0	80	0	9837
Typ C	0	0	3	854

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9632 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9282 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8280 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ma Huang* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zhi Ke	11,62	—
Bai Shao Yao	11,81	—
Ye Jiao Teng	12,41	—
Jin Yin Hua	14,75	—
Hou Po	15,75	—
Ji Xue Teng	16,29	—
Fu Zi	16,71	—
Pi Pa Ye	17,07	—
Chuan Xiong	17,18	—
Dan Shen	17,41	—
Yan Hu Suo	17,43	—
Zi Hua Di Ding	17,98	—
Yu Zhu	18,10	—
Ren Dong Teng	18,12	—
Tai Zi Shen	18,68	—
Yin Yang Huo	18,73	—
Tao Ren	18,78	—
Lian Qiao	18,90	—
Gua Lou	18,91	—
Huang Lian	19,10	—
He Huan Pi	19,16	—
Tian Hua Fen	19,38	—
Hong Jing Tian	19,45	—
Huang Bai	19,58	—
Cang Zhu	19,81	—
Huang Qin	20,34	—
Gou Qi Zi	20,59	—
Rou Gui	20,99	—
Chen Pi	21,55	—
Jiao Gu Lan	21,94	—
Zhe Bei Mu	21,94	—
Dang Gui	22,44	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Huo Ma Ren	23,25	—
Shan Yao	23,59	—
Bai Xian Pi	23,65	—
Shen Qu	23,93	—
Lian Zi	23,95	—
Dan Dou Chi	24,42	—
Dang Gui Wei	24,46	—
Yuan Zhi	25,24	—
Ci Wu Jia	25,45	—
Gou Teng	25,74	—
Di Gu Pi	25,86	—
Tu Fu Ling	26,22	—
Da Zao	26,24	—
Qiang Huo	26,27	—
Gan Cao	26,38	—
Dang Shen	26,46	—
Gui Zhi	26,51	—
Ji Li	26,56	—
Mu Dan Pi	26,75	—
Long Yan Rou	26,83	—
Wu Wei Zi	26,87	—
Ling Zhi	27,69	—
Shan Yu Rou	28,04	—
Sheng Jiang	28,08	—
Yu Jin	28,25	—
San Qi	28,43	—
Bai Zi Ren	29,30	—
Fo Shou	29,98	—
Chai Hu	30,20	—
Che Qian Zi	30,20	—
Ban Xia (Jiang)	30,58	—
Qing Pi	31,78	—
Ma Huang Gen	31,85	—
Du Zhong	32,31	—
Mao Dong Qing	32,75	—
Fu Shen	32,96	—
Chi Shao (Yao)	33,39	—
Chuang Mu Xiang	33,71	—
Fu Ling	34,11	—
Sang Ye	34,26	—
Pu Gong Ying	34,44	—
Ban Zhi Lian	35,30	—
Bai Zhu	35,53	—
Yi Yi Ren	37,70	—
Sang Zhi	39,08	—
Tian Men Dong	39,99	—
Wu Yao	40,06	—
Zhu Ru	40,50	—
Fu Xiao Mai	40,83	—
Jie Geng	40,95	—
Bai Mao Gen	41,27	—
Zhi Mu	41,80	—
Mang Xiao	42,75	—
Cang Er Zi	43,54	—
Hong Hua	46,47	—
Suan Zao Ren	46,55	—
Jiang Huang	49,68	—
(Shi) Chang Pu	49,74	—

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
62681	62681	0,00	11,62
62693	62693	0,00	11,89
62694	62694	0,00	11,81
62682	62682	0,00	11,84

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ma Huang Gen
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60063-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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.
- 857 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 519 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	78	2	19 399
Typ B	4	35	5	9873
Typ C	1	0	0	856

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	99,9960 % (> 99,9777 %)	97,5000 % (> 93,7500 %)
Typ B	99,9684 % (> 99,9326 %)	87,5000 % (> 80,0000 %)
Typ C	99,8843 % (> 99,3015 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ma Huang Gen* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Rou Gui	3,16	—
Gou Teng	6,10	—
Fu Shen	8,57	—
Yi Yi Ren	10,86	—
Ji Xue Teng	12,00	—
Gui Zhi	12,89	—
Fu Ling	13,48	—
Sheng Jiang	14,04	—
Ban Xia (Jiang)	16,87	—
Fo Shou	18,37	—
Fu Xiao Mai	19,44	—
Bai Xian Pi	19,45	—
Ye Jiao Teng	20,06	—
Di Gu Pi	20,38	—
He Huan Pi	20,83	—
Huo Ma Ren	21,15	—
Ling Zhi	22,28	—
Bai Shao Yao	22,36	—
Lian Zi	23,15	—
Tai Zi Shen	24,03	—
Tian Men Dong	24,11	—
Ci Wu Jia	24,34	—
Tao Ren	24,67	—
Ren Dong Teng	24,97	—
Zhu Ru	26,34	—
Da Zao	27,05	—
Zhe Bei Mu	27,05	—
Bai Zi Ren	27,39	—
Shen Qu	27,54	—
Tu Fu Ling	27,58	—
Long Yan Rou	28,15	—
Chen Pi	28,24	—
Dan Dou Chi	29,10	—
Ji Li	29,56	—
Yu Jin	32,18	—
Dan Shen	32,66	—
Tian Hua Fen	32,86	—
Yan Hu Suo	34,15	—
Chuan Xiong	34,57	—
Lian Qiao	34,73	—
Pi Pa Ye	36,62	—
Gua Lou	37,28	—
Yuan Zhi	37,85	—
Mang Xiao	38,86	—
Jiao Gu Lan	39,34	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zhi Ke	39,52	—
Shan Yao	39,57	—
Yin Yang Huo	39,97	—
Dang Shen	40,85	—
Chai Hu	41,80	—
Mao Dong Qing	42,08	—
Hong Jing Tian	42,13	—
Yu Zhu	42,88	—
Jin Yin Hua	44,26	—
Ma Huang	44,28	—
Shan Yu Rou	44,95	—
Huang Qin	45,64	—
Wu Wei Zi	46,74	—
Fu Zi	46,79	—
Cang Zhu	48,28	—

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
62261	62261	0,00	3,16
62262	62262	0,00	6,04

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Mai Men Dong
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60024-2020-11-25
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	2	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	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 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mai Men Dong*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mai Men Dong*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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	G176H1118622	62113 [†]	20
PhytoComm	Mai Men Dong	G176H1118622	62114 [†]	20
PhytoComm	Mai Men Dong	G176HS236SH1	62611 [†]	20
PhytoComm	Mai Men Dong	G176HS236SH1	62612 [†]	20

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 853 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 517 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	19 320
Typ B	0	80	0	9837
Typ C	0	2	2	853

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 % (> 99,9632 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9282 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8269 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Mai Men Dong* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Da Zao	10,63	—
Chen Pi	13,88	—
Tian Men Dong	14,99	—
Dang Shen	15,35	—
Bai Zhu	19,81	—
Gua Lou	21,65	—
Fo Shou	21,67	—
Jie Geng	21,87	—
Di Gu Pi	23,11	—
Ye Jiao Teng	24,11	—
Rou Gui	26,28	—
Mang Xiao	27,03	—
Fu Xiao Mai	27,88	—
Yuan Zhi	28,46	—
Bai Shao Yao	28,55	—
Chuan Xiong	28,59	—
Chuan Lian Zi	29,98	—
Long Yan Rou	30,84	—
He Huan Pi	31,79	—
Shan Yu Rou	32,13	—
Pi Pa Ye	33,31	—
Mu Dan Pi	33,32	—
Ji Li	33,80	—
Bai He	33,87	—
Yu Zhu	34,27	—
Tai Zi Shen	34,33	—
Shen Qu	34,58	—
Dang Gui	34,72	—
Lai Fu Zi	35,19	—
Huang Qi	35,29	—
Fu Ling	35,76	—
Gou Teng	35,87	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tian Hua Fen	36,41	—
Zhi Mu	36,50	—
Lian Zi	36,83	—
Fu Shen	37,02	—
Cang Zhu	37,40	—
Bai Xian Pi	37,42	—
Sheng Jiang	37,55	—
Ban Xia (Jiang)	37,73	—
Du Huo	37,87	—
Chuang Mu Xiang	38,02	—
San Qi	38,29	—
Tao Ren	38,58	—
Sang Zhi	38,62	—
Huang Qin	39,23	—
Gui Zhi	39,55	—
Mai Ya	39,79	—
Qin Jiao	39,99	—
Shan Yao	40,04	—
Ma Huang Gen	40,50	—
Dang Gui Wei	41,06	—
Ma Huang	41,31	—
Yi Yi Ren	42,42	—
Gou Qi Zi	42,52	—
Zhi Ke	42,80	—
Ci Wu Jia	43,35	—
Bai Bian Dou	43,85	—
Ren Dong Teng	44,12	—
Ji Xue Teng	44,33	—
Lian Qiao	44,79	—
Tu Fu Ling	45,03	—
Jiao Gu Lan	45,58	—
Bai Zi Ren	45,72	—
Ba Ji Tian	46,92	—
Ling Zhi	48,48	—
Zhe Bei Mu	49,22	—
Long Dan (Cao)	49,61	—

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
62113	62113	0,00	21,45
62114	62114	0,00	19,81
62612	62612	0,00	10,63
62611	62611	0,00	11,53

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Mai Ya**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 25.11.2020
Berichtsnummer 60210-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 854 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	0	1	2	854

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8280 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz 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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Mai Ya* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai He	15,34	—
Di Gu Pi	15,72	—
Chuan Lian Zi	17,74	—
Long Dan (Cao)	18,40	—
Sheng Jiang	18,92	—
Jie Geng	20,20	—
San Qi	21,57	—
Zhu Ling	22,22	—
Mang Xiao	22,53	—
Ban Zhi Lian	23,69	—
Dang Gui	23,77	—
Sang Zhi	24,82	—
E Zhu	26,34	—
Da Zao	26,40	—
Mai Men Dong	27,70	—
Du Huo	28,27	—
Ji Li	30,69	—
Mu Dan Pi	31,02	—
Yan Hu Suo	31,02	—
Bai Bian Dou	31,36	—
Tian Hua Fen	32,42	—
Lai Fu Zi	33,67	—
Qin Jiao	33,83	—
Jiang Huang	36,38	—
(Huai) Niu Xi	36,61	—
Sha Shen (Bei)	38,60	—
Bai Zhu	38,84	—
Cang Er Zi	38,96	—
Rou Gui	39,38	—
Sha Ren	39,72	—
Ba Ji Tian	39,84	—
Huang Qi	40,27	—
Gui Zhi	40,45	—
Shan Yao	40,46	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chen Pi	41,75	—
He Huan Pi	42,05	—
Fu Ling	42,19	—
Zi Su Zi	43,13	—
Yi Yi Ren	43,49	—
Yu Jin	44,43	—
(Bai) Dou Kou	45,01	—
Fang Feng	45,37	—
Xian He Cao	46,34	—
Xie Bai	46,82	—
Wang Bu Liu Xing	47,04	—
Lian Zi	47,44	—
Bai Xian Pi	47,91	—
(Shi) Chang Pu	49,07	—
Qing Pi	49,44	—
Tian Men Dong	50,40	—

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
62536	62536	0,00	15,92
62535	62535	0,00	15,34

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Man Jing Zi**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 25.11.2020
Berichtsnummer 60025-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 856 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 518 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	0	0	1	856

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8367 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz 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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Man Jing Zi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Hua Shi	30,66	–

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
62501	62501	0,00	30,70
62502	62502	0,00	30,66

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Mang Xiao**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 25.11.2020
Berichtsnummer 50387-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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.
- 857 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 519 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	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	0	0	0	857

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8345 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Mang Xiao* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Hua Shi	44,78	–

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	45,03
62469	62469	0,00	44,78

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Mao Dong Qing
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60028-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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.
- 857 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 519 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 *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	19 320
Typ B	4	79	1	9833
Typ C	0	0	0	857

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 % (> 99,9632 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	99,9631 % (> 99,9272 %)	98,7500 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8345 %)	k.A. (k.A.)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie 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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Mao Dong Qing* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Xian Pi	6,92	—
Du Zhong	6,98	—
Yin Yang Huo	7,95	—
Ling Zhi	8,15	—
Yu Jin	9,71	—
Ye Jiao Teng	9,73	—
Che Qian Zi	10,00	—
Hou Po	11,13	—
Qiang Huo	12,40	—
Dan Dou Chi	13,44	—
Jiao Gu Lan	15,29	—
Xi Xian Cao	15,84	—
Shen Qu	16,78	—
Ren Dong Teng	16,81	—
Yuan Zhi	16,91	—
Zi Hua Di Ding	17,47	—
Qing Pi	17,82	—
Yan Hu Suo	18,01	—
Mu Dan Pi	18,43	—
Lian Zi	18,80	—
Ji Li	19,10	—
Huang Bai	19,44	—
Tu Fu Ling	19,82	—
Ji Xue Teng	20,02	—
Shan Yao	20,06	—
Rou Gui	20,95	—
Pi Pa Ye	22,19	—
Nü Zhen Zi	23,14	—
Dan Shen	23,22	—
Zhi Ke	23,31	—
Chai Hu	23,80	—
Ma Huang	24,01	—
Pu Gong Ying	24,05	—
Huang Lian	24,10	—
Hong Jing Tian	24,20	—
Wu Mei	24,20	—
He Huan Pi	24,32	—
Wang Bu Liu Xing	24,39	—
Ma Huang Gen	25,36	—
Gou Teng	25,45	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chuan Xiong	25,98	—
Lian Qiao	27,18	—
Jin Yin Hua	27,97	—
Di Gu Pi	28,51	—
Chen Pi	28,68	—
Wu Wei Zi	28,68	—
Sang Ye	29,28	—
Sheng Jiang	30,55	—
Yi Yi Ren	30,79	—
Gui Zhi	30,81	—
Ban Zhi Lian	31,07	—
Bai Shao Yao	31,32	—
Huo Ma Ren	32,92	—
Gua Lou	34,00	—
Xin Yi	34,32	—
Fu Zi	34,51	—
Cang Zhu	35,77	—
E Zhu	36,78	—
Mang Xiao	36,94	—
Jiang Huang	37,19	—
Cang Er Zi	37,28	—
Gou Qi Zi	37,30	—
Tian Hua Fen	37,54	—
Fu Shen	37,71	—
Fu Ling	38,29	—
Tao Ren	39,10	—
Tai Zi Shen	39,24	—
Hong Hua	39,86	—
Zhe Bei Mu	41,01	—
Bai Bian Dou	42,12	—
Zi Su Zi	43,67	—
Da Zao	44,18	—
Shan Yu Rou	44,28	—
Sang Zhi	44,97	—
Fo Shou	45,49	—
Ban Xia (Jiang)	45,66	—
Ci Wu Jia	46,33	—
Chi Shao (Yao)	46,40	—
Chuan Lian Zi	46,83	—
Fu Xiao Mai	47,15	—
Yi Mu Cao	47,18	—
Long Yan Rou	47,68	—
Suan Zao Ren	47,78	—
Jie Geng	48,22	—
Bai Zi Ren	48,70	—
Huang Qin	49,42	—

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
62620	62620	0,00	9,89
62417	62417	0,00	6,98
62418	62418	0,00	6,92
62619	62619	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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Mu Dan Pi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60113-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	G166H0741122	2
Phytocomm	Mu Dan Pi	G166H0741121	1
Phytocomm	Mu Dan Pi	G166H0741321	2
Phytocomm	Mu Dan Pi	g166j074122	1
Phytocomm	Mu Dan Pi	G166H0741421	4
PhytoComm	Mu Dan Pi	G166H0741321	1

- 846 Spektren von 13 *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 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	19 320
Typ B	0	77	3	9837
Typ C	0	0	11	846

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 % (> 99,9632 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9282 %)	96,2500 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8249 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Mu Dan Pi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dan Shen	5,72	—
Zi Hua Di Ding	7,99	—
Du Huo	10,48	—
Dang Gui	10,93	—
Jin Yin Hua	11,25	—
Hou Po	11,93	—
Qiang Huo	13,22	—
Jiao Gu Lan	13,99	—
Yin Yang Huo	14,62	—
Zhi Ke	15,37	—
Chai Hu	15,37	—
Huang Bai	15,71	—
Ye Jiao Teng	15,77	—
Chuan Xiong	15,80	—
Hong Jing Tian	15,89	—
Shan Yao	16,39	—
Dan Dou Chi	16,76	—
Mao Dong Qing	16,85	—
Yu Jin	17,24	—
Bai Xian Pi	17,35	—
Yuan Zhi	18,04	—
Bai Mao Gen	18,39	—
Wu Wei Zi	18,63	—
Du Zhong	18,71	—
Pi Pa Ye	18,83	—
Qing Pi	18,88	—
Huang Lian	19,31	—
Ren Dong Teng	19,37	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ma Huang	19,50	—
Di Gu Pi	19,74	—
Sang Zhi	19,83	—
Ji Xue Teng	20,22	—
Gua Lou	20,31	—
Bai Shao Yao	20,52	—
Lian Zi	20,71	—
Ba Ji Tian	21,12	—
Che Qian Zi	21,17	—
Fu Zi	21,29	—
Shen Qu	21,40	—
Gou Qi Zi	21,61	—
Fang Feng	22,52	—
Yan Hu Suo	22,83	—
Ji Li	23,69	—
Pu Gong Ying	24,06	—
Huang Qi	24,35	—
(Shi) Chang Pu	25,31	—
Cang Zhu	25,33	—
Chi Shao (Yao)	25,49	—
Lian Qiao	25,83	—
Ling Zhi	25,91	—
Tu Fu Ling	26,07	—
He Huan Pi	26,20	—
Chen Pi	26,47	—
Jie Geng	27,29	—
Gou Teng	27,63	—
Shan Yu Rou	28,29	—
E Zhu	28,49	—
Tian Hua Fen	28,76	—
Wu Yao	29,45	—
(Huai) Niu Xi	29,78	—
Cang Er Zi	29,83	—
Sang Ye	29,88	—
Mang Xiao	29,99	—
Rou Gui	30,59	—
Da Zao	30,76	—
Xian He Cao	31,12	—
Bai Zhu	31,79	—
Sha Shen (Bei)	32,28	—
Zhe Bei Mu	32,46	—
Huo Ma Ren	32,64	—
Tao Ren	32,67	—
Qin Jiao	32,87	—
Huang Qin	32,91	—
Gan Cao	33,36	—
Ma Huang Gen	33,75	—
Gui Zhi	33,95	—
Ju Hua	34,28	—
Long Yan Rou	34,45	—
Ban Zhi Lian	34,99	—
Hong Hua	36,10	—
Chuang Mu Xiang	36,47	—
Xie Bai	36,65	—
Long Dan (Cao)	36,68	—
Jiang Huang	36,73	—
Xiang Fu	36,76	—
Chuan Lian Zi	36,98	—
Sheng Jiang	37,56	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
San Qi	37,65	—
Sha Ren	38,49	—
Ci Wu Jia	39,70	—
Tai Zi Shen	40,35	—
Dang Gui Wei	40,65	—
Xi Xian Cao	41,47	—
Dang Shen	41,97	—
Yu Zhu	42,54	—
Ban Xia (Jiang)	42,82	—
Fu Ling	42,83	—
Suan Zao Ren	42,95	—
Zi Su Zi	43,02	—
Mai Ya	43,06	—
Bai Zi Ren	43,24	—
Sang Ji Sheng	43,40	—
Niu Bang Zi	43,51	—
Lai Fu Zi	43,63	—
(Bai) Dou Kou	43,91	—
Fo Shou	44,16	—
Yi Yi Ren	45,37	—
Yi Mu Cao	45,74	—
Gu Sui Bu	46,28	—
Fu Shen	46,67	—
Zhu Ru	48,27	—
He Shou Wu	48,67	—
Ku Shen	48,72	—
Wu Mei	48,92	—
Mai Men Dong	49,04	—

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
62433	62433	0,00	5,94
62475	62475	0,00	10,58
62434	62434	0,00	5,72
62476	62476	0,00	10,48

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

bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Niu Bang Zi**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 25.11.2020
Berichtsnummer 10002261-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 849 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	0	0	8	849

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8253 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Niu Bang Zi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gua Lou	12,91	—
Qing Pi	14,16	—
Ku Shen	16,55	—
Shan Yao	24,95	—
Di Gu Pi	25,13	—
Sang Zhi	25,24	—
Yi Mu Cao	25,93	—
Cang Er Zi	27,97	—
(Huai) Niu Xi	28,19	—
Gui Zhi	28,28	—
Xiang Fu	29,02	—
Xie Bai	29,23	—
Jiang Huang	30,26	—
Tian Hua Fen	32,14	—
Zhi Ke	32,19	—
Du Huo	33,07	—
Dong Gua Zi	35,19	—
Yan Hu Suo	35,49	—
Wu Yao	36,02	—
Chi Shao (Yao)	36,84	—
Wu Wei Zi	37,30	—
(Bai) Dou Kou	37,36	—
Jie Geng	37,51	—
(Shi) Chang Pu	38,23	—
Mu Dan Pi	38,32	—
Mang Xiao	38,59	—
Sha Ren	38,68	—
Huang Bo	39,19	—
Pu Gong Ying	39,58	—
Gan Cao	39,60	—
Zi Su Zi	39,67	—
Qiang Huo	39,73	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Huang Qi	39,87	—
Bai Mao Gen	40,16	—
Fang Feng	40,43	—
E Zhu	41,27	—
Lian Qiao	41,31	—
Ji Li	41,41	—
Nü Zhen Zi	41,60	—
Jin Yin Hua	42,33	—
Fu Zi	42,38	—
Chen Pi	43,10	—
Yuan Zhi	43,60	—
Zhi Zi	44,06	—
Ju Hua	44,06	—
Shen Qu	44,27	—
Wu Mei	45,36	—
Sha Shen (Bei)	46,32	—
Sheng Jiang	46,42	—
Xian He Cao	46,61	—
Xin Yi	48,82	—
Dang Gui	48,88	—
Jiao Gu Lan	48,97	—
Chuan Xiong	49,18	—
Sang Ye	49,32	—
Huang Bai	50,11	—

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
62765	62765	0,00	13,16
62766	62766	0,00	12,91

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Nü Zhen Zi**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 25.11.2020
Berichtsnummer 60065-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 240 Spektren aus insgesamt 241 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9797 Spektren aus insgesamt 241 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 854 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 517 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 240
Typ B	0	120	0	9797
Typ C	0	0	3	854

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem 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 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9281 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8280 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Nü Zhen Zi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yin Chen Hao	8,94	—
Qiang Huo	11,56	—
Dan Zhu Ye	16,43	—
Sang Ye	16,61	—
Xi Xian Cao	17,24	—
Shan Yao	17,44	—
Gou Teng	18,49	—
Yi Mu Cao	18,97	—
Xin Yi	19,01	—
Du Zhong	19,61	—
Huang Bo	20,66	—
Jing Jie	22,93	—
Pu Gong Ying	22,98	—
Qing Pi	23,67	—
Hong Jing Tian	23,68	—
Mao Dong Qing	23,74	—
Wu Mei	24,14	—
Sha Ren	24,24	—
Wu Zhu Yu	24,38	—
Huang Lian	26,82	—
Jiang Huang	27,13	—
Yu Jin	27,22	—
Dan Shen	27,23	—
Tu Fu Ling	27,42	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Xu Duan	27,77	—
Gui Zhi	27,96	—
Wu Wei Zi	29,68	—
Zhi Ke	29,85	—
Sang Ji Sheng	29,86	—
Hou Po	30,10	—
Hu Zhang	30,20	—
He Huan Pi	30,50	—
Jiao Gu Lan	31,44	—
Gu Sui Bu	32,01	—
Sang Bai Pi	32,14	—
Ling Zhi	32,25	—
Xian He Cao	32,28	—
Fu Zi	32,49	—
Hong Hua	33,29	—
Yin Yang Huo	33,46	—
Ye Jiao Teng	34,15	—
Han Lian Cao	34,74	—
Bai Xian Pi	34,75	—
Wang Bu Liu Xing	34,96	—
Huang Bai	35,37	—
Jin Yin Hua	35,59	—
Zhi Shi	35,68	—
Di Gu Pi	35,91	—
Ma Huang	35,95	—
Cang Er Zi	36,45	—
Bai Hua She She Cao	37,05	—
He Shou Wu	37,13	—
Dan Dou Chi	37,27	—
Zi Hua Di Ding	37,29	—
Bu Gu Zhi	37,32	—
Wu Yao	39,59	—
Chai Hu	41,10	—
Pi Pa Ye	41,29	—
Ge Gen	41,29	—
Shan Yu Rou	41,71	—
Ku Shen	41,81	—
Chuan Xiong	41,82	—
Fang Feng	41,90	—
Wu Jia Pi	42,06	—
Yan Hu Suo	42,12	—
Xia Ku Cao	42,79	—
Lian Qiao	42,83	—
Qing Hao	43,53	—
Chen Pi	43,55	—
Bai Shao Yao	44,56	—
Rou Cong Rong	45,25	—
Jin Qian Cao	45,46	—
Ren Dong Teng	45,67	—
Gua Lou	46,07	—
Mang Xiao	46,08	—
Ji Li	46,97	—
Lian Zi	47,68	—
E Zhu	47,80	—
Zhi Zi	48,76	—
Che Qian Zi	49,49	—
Cang Zhu	49,69	—

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
62343	62343	0,00	11,56
62214	62214	0,00	8,94
62570	62570	0,00	16,62
62344	62344	0,00	12,02
62569	62569	0,00	16,61
62213	62213	0,00	9,14

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Pi Pa Ye
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60201-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 856 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 518 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	2	79	1	19 398
Typ B	3	32	8	9874
Typ C	0	0	1	856

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	99,9921 % (> 99,9737 %)	98,7500 % (> 95,0000 %)
Typ B	99,9763 % (> 99,9405 %)	80,0000 % (> 72,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8367 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz 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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Pi Pa Ye* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Shan Yao	4,21	—
Lian Qiao	5,90	—
Fu Zi	6,73	—
Ren Dong Teng	7,41	—
Ji Li	8,13	—
Gua Lou	8,73	—
Chuan Xiong	8,90	—
Bai Zi Ren	9,47	—
Shen Qu	9,56	—
Tian Hua Fen	9,86	—
Huo Ma Ren	9,90	—
Cang Zhu	10,32	—
Chen Pi	10,72	—
Bai Shao Yao	11,35	—
Jin Yin Hua	12,02	—
San Qi	12,05	—
Zhe Bei Mu	12,55	—
Yuan Zhi	12,71	—
Hou Po	13,15	—
Tai Zi Shen	13,48	—
Jiao Gu Lan	13,70	—
Lian Zi	13,96	—
He Huan Pi	15,01	—
Fu Ling	15,30	—
Dan Shen	15,89	—
Ling Zhi	16,43	—
Ye Jiao Teng	16,98	—
Mao Dong Qing	17,28	—
Yu Zhu	17,29	—
Gou Qi Zi	17,41	—
Ji Xue Teng	17,68	—
Tao Ren	17,80	—
Dang Shen	17,83	—
Dang Gui Wei	17,93	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Hong Jing Tian	18,24	—
Di Gu Pi	18,27	—
Dang Gui	18,30	—
Chai Hu	18,37	—
Che Qian Zi	18,37	—
Gou Teng	18,47	—
Ci Wu Jia	18,59	—
Zhu Ru	18,62	—
Tu Fu Ling	18,65	—
Yan Hu Suo	19,70	—
Wu Wei Zi	19,76	—
Sheng Jiang	20,12	—
Shan Yu Rou	20,63	—
Gui Zhi	20,71	—
Yin Yang Huo	20,91	—
Dan Dou Chi	21,00	—
Yu Jin	21,40	—
Da Zao	22,21	—
Bai Xian Pi	22,22	—
Ma Huang	22,35	—
Mu Dan Pi	22,80	—
Ban Xia (Jiang)	23,03	—
Yi Yi Ren	23,10	—
Qiang Huo	23,85	—
Suan Zao Ren	24,05	—
Zhi Ke	24,24	—
Fo Shou	24,24	—
Rou Gui	24,63	—
Fu Xiao Mai	25,74	—
Qing Pi	25,79	—
Chuang Mu Xiang	26,03	—
Ma Huang Gen	26,85	—
Huang Qin	27,14	—
Long Yan Rou	27,54	—
Zhi Mu	29,28	—
Gan Cao	29,67	—
Tian Men Dong	29,82	—
Zi Hua Di Ding	31,69	—
Bai Zhu	31,86	—
Sang Zhi	33,04	—
Huang Lian	33,54	—
Du Zhong	34,31	—
Chi Shao (Yao)	36,19	—
Cang Er Zi	39,41	—
Fu Shen	39,58	—
Jie Geng	39,93	—
Mang Xiao	41,64	—
Chuan Lian Zi	43,33	—
Huang Bai	44,98	—
Sang Ye	46,81	—
Hong Hua	48,37	—
Bai Mao Gen	49,67	—

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
62452	62452	0,00	4,21
62451	62451	0,00	4,31

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Pu Gong Ying
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	50358-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 160 Spektren aus insgesamt 241 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9757 Spektren aus insgesamt 241 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 851 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 518 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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 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	19 160
Typ B	0	159	1	9757
Typ C	3	0	6	848

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 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9280 %)	99,3750 % (> 97,5000 %)
Typ C	99,7121 % (> 99,1250 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Pu Gong Ying* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Huang Lian	7,46	—
Sang Ye	7,69	—
Xin Yi	8,80	—
Tu Fu Ling	9,24	—
Xi Xian Cao	11,44	—
Nü Zhen Zi	14,75	—
Shan Yao	14,75	—
Jin Qian Cao	17,56	—
Gui Zhi	18,39	—
Dan Shen	18,78	—
Yin Chen Hao	18,94	—
Hu Zhang	20,11	—
Fu Zi	20,37	—
Han Lian Cao	20,64	—
Jiang Huang	21,01	—
Zhi Ke	21,69	—
Gou Teng	21,94	—
Du Zhong	22,52	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Qiang Huo	25,09	—
Jing Jie	25,41	—
Mao Dong Qing	25,49	—
Jiao Gu Lan	25,59	—
Sha Ren	26,26	—
Yu Jin	26,45	—
Xuan Shen	27,19	—
Dan Zhu Ye	27,78	—
Wu Jia Pi	27,90	—
Qing Hao	28,08	—
Bai Hua She She Cao	28,24	—
Wu Mei	29,14	—
Hong Jing Tian	29,41	—
Ma Huang	30,02	—
Hou Po	30,49	—
Qing Pi	30,74	—
Wu Yao	30,80	—
Ye Jiao Teng	31,54	—
Wu Wei Zi	31,60	—
Xiang Fu	31,65	—
Yi Mu Cao	31,94	—
Sang Ji Sheng	31,95	—
Yin Yang Huo	32,38	—
Yu Xing Cao	32,64	—
Huang Bai	32,96	—
Zhi Shi	33,53	—
Guang Huo Xiang	33,85	—
Cang Er Zi	35,42	—
Yan Hu Suo	36,06	—
Bai Xian Pi	37,38	—
Jin Yin Hua	37,54	—
(Shi) Chang Pu	37,63	—
Che Qian Zi	37,90	—
Gua Lou	38,67	—
Zi Hua Di Ding	38,77	—
Bai Mao Gen	39,03	—
Mu Dan Pi	39,24	—
Di Gu Pi	39,35	—
Huang Bo	39,41	—
Chai Hu	39,74	—
Dan Dou Chi	39,88	—
He Huan Pi	40,08	—
Xu Duan	40,87	—
Wang Bu Liu Xing	40,95	—
Ge Gen	41,21	—
Xian He Cao	42,19	—
Chi Shao (Yao)	42,21	—
Xia Ku Cao	42,23	—
E Zhu	42,33	—
Pi Pa Ye	42,43	—
Niu Bang Zi	43,08	—
Mang Xiao	43,21	—
Hong Hua	43,63	—
Chuan Xiong	43,79	—
Gu Sui Bu	43,93	—
Lian Zi	45,01	—
(Sheng) Di Huang	45,06	—
Bai Shao Yao	45,51	—
Gan Cao	45,88	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Shan Yu Rou	46,22	—
Ji Li	46,32	—
Wu Zhu Yu	46,40	—
Ren Dong Teng	47,18	—
Du Huo	47,55	—
Lian Qiao	47,58	—
Shu Di (Huang)	47,83	—
Huang Qin	47,88	—
Ai Ye	47,97	—
Gou Qi Zi	48,00	—
Hua Shi	48,12	—
(Bai) Dou Kou	48,41	—
Sang Bai Pi	48,52	—
Ling Zhi	49,64	—

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	7,77
62120	62120	0,00	18,94
62635	62635	0,00	7,69
62119	62119	0,00	18,82
62263	62263	0,00	7,97
62163	62163	0,00	17,61
62264	62264	0,00	7,46
62164	62164	0,00	17,56

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Qiang Huo
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60109-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	g172h0841321	1
Phytocomm	Qiang Huo	G172H0840321	1
PhytoComm	Qiang Huo	G172H0840321	1

- 854 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 517 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 320
Typ B	0	78	2	9837
Typ C	2	1	2	852

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 % (> 99,9632 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9282 %)	97,5000 % (> 93,7500 %)
Typ C	99,8450 % (> 99,2590 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Qiang Huo* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Mao Dong Qing	6,22	—
Yu Jin	7,74	—
Ling Zhi	7,78	—
Hou Po	7,94	—
Du Zhong	8,90	—
Bai Xian Pi	9,53	—
Dan Dou Chi	10,26	—
Yin Yang Huo	10,29	—
Qing Pi	11,75	—
Nü Zhen Zi	12,21	—
Yi Mu Cao	13,35	—
Ye Jiao Teng	13,49	—
Zi Hua Di Ding	13,66	—
Chai Hu	13,68	—
Huang Bo	14,60	—
Shen Qu	15,26	—
Lian Zi	15,75	—
Jiao Gu Lan	15,79	—
Dan Shen	16,02	—
Mu Dan Pi	16,31	—
Ji Li	16,40	—
Shan Yao	16,97	—
Pi Pa Ye	17,66	—
Hong Jing Tian	17,73	—
Che Qian Zi	17,75	—
Yuan Zhi	17,77	—
Yin Chen Hao	18,08	—
Yan Hu Suo	18,36	—
Ren Dong Teng	18,60	—
Gui Zhi	19,40	—
He Huan Pi	19,46	—
Lian Qiao	20,05	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Huang Bai	20,65	—
Chuan Xiong	20,69	—
Jin Yin Hua	21,48	—
Xu Duan	22,65	—
Ji Xue Teng	22,69	—
Zhi Ke	22,87	—
Gu Sui Bu	23,11	—
Ma Huang	23,20	—
Huang Lian	23,39	—
Wu Zhu Yu	23,52	—
Di Gu Pi	23,58	—
Wu Wei Zi	23,86	—
Bai Shao Yao	24,53	—
Fu Zi	25,06	—
Sha Ren	25,75	—
Gou Teng	26,17	—
Gua Lou	26,26	—
Sang Ji Sheng	26,32	—
Wu Yao	26,32	—
Tu Fu Ling	26,61	—
Dan Zhu Ye	27,26	—
Sheng Jiang	27,85	—
Chen Pi	27,96	—
Cang Zhu	28,05	—
Rou Gui	28,14	—
Ma Huang Gen	28,79	—
Gou Qi Zi	30,11	—
Pu Gong Ying	30,15	—
Sang Bai Pi	30,22	—
Fang Feng	31,24	—
Hu Zhang	31,24	—
Xian He Cao	31,46	—
Jiang Huang	32,37	—
Ju Hua	32,48	—
Huo Ma Ren	32,48	—
Wang Bu Liu Xing	33,73	—
Xi Xian Cao	33,98	—
Sang Ye	34,24	—
Zhe Bei Mu	35,61	—
Yi Yi Ren	36,09	—
Fu Ling	36,11	—
Xiang Fu	36,17	—
Tao Ren	36,40	—
Bu Gu Zhi	36,62	—
Jing Jie	36,63	—
Xia Ku Cao	36,94	—
Cang Er Zi	37,01	—
Tian Hua Fen	37,02	—
Ku Shen	37,37	—
Ban Zhi Lian	37,78	—
Suan Zao Ren	38,38	—
Sang Zhi	38,78	—
Chi Shao (Yao)	39,18	—
Mang Xiao	39,40	—
Shan Yu Rou	39,91	—
Tai Zi Shen	39,97	—
Ge Gen	39,99	—
Bai Zi Ren	40,31	—
Wu Mei	41,46	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
He Shou Wu	41,53	—
Bai Zhu	41,55	—
Zi Su Zi	41,84	—
Chuan Lian Zi	41,84	—
Bai Hua She She Cao	41,91	—
Jie Geng	42,21	—
Da Zao	42,28	—
E Zhu	42,78	—
San Qi	43,30	—
Huang Qin	43,40	—
(Bai) Dou Kou	43,41	—
Rou Cong Rong	43,63	—
Chuang Mu Xiang	43,65	—
Bai Bian Dou	43,81	—
Ci Wu Jia	43,83	—
Yu Zhu	44,38	—
Zhi Shi	44,53	—
(Shi) Chang Pu	44,59	—
Hong Hua	44,71	—
Xin Yi	44,76	—
Bai Mao Gen	45,27	—
Dang Shen	45,37	—
Ban Xia (Jiang)	45,52	—
Dang Gui	45,79	—
Zhu Ru	45,79	—
Han Lian Cao	46,23	—
Fu Shen	46,50	—
Long Yan Rou	47,15	—
Xie Bai	48,97	—
Dang Gui Wei	49,29	—

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	12,97
62361	62361	0,00	12,21
62719	62719	0,00	6,95
62720	62720	0,00	6,22

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe

von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Qin Jiao
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60222-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *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

- 855 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 517 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	2	0	2	853

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,8450 % (> 99,2600 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz 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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Qin Jiao* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Zhu	12,40	—
Huang Qi	12,84	—
Jie Geng	15,03	—
Sang Zhi	18,28	—
Di Gu Pi	18,92	—
Bai Mao Gen	21,19	—
(Huai) Niu Xi	21,29	—
Mu Dan Pi	21,56	—
Dang Gui	24,21	—
Tian Hua Fen	24,39	—
Ba Ji Tian	25,21	—
Chi Shao (Yao)	25,53	—
Du Huo	25,95	—
Yuan Zhi	27,26	—
Qing Pi	29,27	—
Lai Fu Zi	29,43	—
Mai Men Dong	29,76	—
Gua Lou	30,30	—
Sha Shen (Bei)	30,85	—
Mang Xiao	31,45	—
Sheng Jiang	32,36	—
San Qi	32,70	—
Bai He	32,89	—
Fang Feng	33,35	—
(Shi) Chang Pu	33,52	—
Chuan Lian Zi	35,84	—
Da Zao	36,02	—
E Zhu	36,31	—
Shan Yao	37,00	—
Xiang Fu	37,06	—
Mai Ya	37,21	—
Ji Li	37,64	—
Ban Zhi Lian	39,50	—
Chen Pi	40,14	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Cang Er Zi	40,52	—
Xie Bai	42,58	—
Tu Fu Ling	43,10	—
Zi Su Zi	43,19	—
Ku Shen	43,82	—
Long Dan (Cao)	43,98	—
Lian Zi	44,88	—
Zhi Ke	45,01	—
Bai Shao Yao	45,19	—
Gui Zhi	46,91	—
Yan Hu Suo	47,04	—
Niu Bang Zi	47,98	—
Bai Bian Dou	48,04	—
Tian Men Dong	48,33	—
Chai Hu	48,48	—
Bai Xian Pi	48,96	—
Xian He Cao	49,01	—
Jiang Huang	49,25	—
Gan Cao	49,87	—

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	13,34
62736	62736	0,00	12,40

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Qing Hao
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60198-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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.
- 857 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 519 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	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	0	0	0	857

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8345 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Qing Hao* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gou Teng	11,86	—
Pu Gong Ying	19,67	—
Sha Ren	27,02	—
Nü Zhen Zi	36,86	—
Xuan Shen	37,18	—
Jing Jie	37,63	—
Yin Chen Hao	38,11	—
Huang Bo	39,61	—
Dan Zhu Ye	42,36	—
Yi Mu Cao	42,87	—
Wu Jia Pi	44,00	—
Zhi Shi	45,21	—
Jin Qian Cao	47,14	—
Xin Yi	47,44	—
Sang Ji Sheng	48,91	—
Hua Shi	50,36	—

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	12,02
62769	62769	0,00	11,86

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Qing Pi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	50371-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *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

- 855 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 517 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 320
Typ B	0	80	0	9837
Typ C	0	0	2	855

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 % (> 99,9632 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9282 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8302 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Qing Pi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Huang Bai	9,07	—
Wu Wei Zi	10,84	—
Zhi Ke	12,12	—
Gua Lou	12,51	—
Niu Bang Zi	13,98	—
Sang Zhi	14,08	—
Sang Ye	14,51	—
Shan Yao	14,96	—
Di Gu Pi	15,84	—
Jiao Gu Lan	15,92	—
Zi Hua Di Ding	16,00	—
Qiang Huo	16,29	—
Du Zhong	16,90	—
Mao Dong Qing	17,96	—
Chai Hu	18,11	—
Jin Yin Hua	19,44	—
Xiang Fu	20,26	—
Hou Po	20,98	—
Dan Shen	20,98	—
(Huai) Niu Xi	21,31	—
Ma Huang	21,45	—
Hong Hua	21,73	—
Huang Lian	21,87	—
Hong Jing Tian	22,14	—
Shan Yu Rou	22,19	—
Yan Hu Suo	22,75	—
Yin Yang Huo	23,52	—
Wu Mei	23,56	—
Jie Geng	23,69	—
Du Huo	23,83	—
Ku Shen	24,29	—
Bai Mao Gen	24,51	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tian Hua Fen	24,71	—
Cang Er Zi	24,91	—
Ye Jiao Teng	24,94	—
(Shi) Chang Pu	25,28	—
Gui Zhi	25,31	—
Bai Zhu	25,34	—
Pi Pa Ye	25,65	—
Chuan Xiong	26,72	—
Lian Qiao	27,60	—
Cang Zhu	27,83	—
Mu Dan Pi	27,97	—
Ren Dong Teng	27,98	—
Chi Shao (Yao)	28,28	—
Huang Qi	29,03	—
Bai Shao Yao	29,12	—
Gou Qi Zi	29,44	—
Xi Xian Cao	29,54	—
Pu Gong Ying	30,36	—
Ji Li	30,50	—
Sha Shen (Bei)	30,64	—
Yi Mu Cao	30,96	—
Dan Dou Chi	31,16	—
Bai Xian Pi	31,36	—
Jiang Huang	31,71	—
Che Qian Zi	31,75	—
He Huan Pi	31,97	—
Yu Jin	32,30	—
Fu Zi	32,38	—
Wu Yao	32,41	—
Xie Bai	33,03	—
E Zhu	33,12	—
Tu Fu Ling	33,15	—
Ling Zhi	34,53	—
Lian Zi	35,52	—
(Bai) Dou Kou	35,53	—
Sheng Jiang	35,56	—
Mang Xiao	35,77	—
Huang Qin	35,95	—
Qin Jiao	36,09	—
Fang Feng	36,58	—
Yuan Zhi	36,66	—
Suan Zao Ren	36,88	—
Zi Su Zi	36,96	—
Dang Gui	37,42	—
Gan Cao	37,67	—
Nü Zhen Zi	37,72	—
Tao Ren	38,41	—
Sha Ren	38,74	—
Ji Xue Teng	39,66	—
Dong Gua Zi	39,74	—
San Qi	39,95	—
Lai Fu Zi	40,23	—
Chen Pi	40,27	—
Dang Shen	40,79	—
Zhe Bei Mu	41,44	—
Tai Zi Shen	41,93	—
Huo Ma Ren	42,41	—
Bai Zi Ren	42,60	—
Shen Qu	42,72	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gou Teng	43,36	—
Ban Zhi Lian	43,86	—
Xin Yi	44,37	—
Chuan Lian Zi	44,84	—
Huang Bo	44,89	—
Yu Zhu	44,98	—
Xian He Cao	46,06	—
Ju Hua	47,03	—
Chuang Mu Xiang	47,36	—

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	10,57
62671	62671	0,00	9,07
62380	62380	0,00	13,11
62379	62379	0,00	12,51

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ren Dong Teng
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60104-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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.
- 857 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 519 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	80	0	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	0	0	0	857

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8345 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ren Dong Teng* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ling Zhi	5,00	—
Shen Qu	6,05	—
Bai Xian Pi	7,04	—
Ye Jiao Teng	8,41	—
Dan Dou Chi	8,91	—
Ji Li	9,13	—
Ji Xue Teng	9,24	—
Yu Jin	9,40	—
Lian Zi	9,59	—
Chai Hu	9,75	—
Rou Gui	10,01	—
Yuan Zhi	10,13	—
Huo Ma Ren	10,17	—
Gou Teng	10,94	—
Ma Huang Gen	11,11	—
Chuan Xiong	11,34	—
Hou Po	11,62	—
Shan Yao	11,79	—
Mao Dong Qing	11,81	—
Lian Qiao	12,30	—
Che Qian Zi	12,41	—
Pi Pa Ye	12,44	—
Bai Shao Yao	12,81	—
Tu Fu Ling	12,83	—
He Huan Pi	12,89	—
Yin Yang Huo	13,41	—
Dan Shen	13,51	—
Fu Ling	13,63	—
Yan Hu Suo	14,07	—
Fu Zi	14,08	—
Tian Hua Fen	14,19	—
Sheng Jiang	14,60	—
Chen Pi	15,31	—
Gui Zhi	15,80	—
Yi Yi Ren	17,65	—
Tai Zi Shen	17,85	—
Jiao Gu Lan	17,90	—
Tao Ren	18,19	—
Gua Lou	18,26	—
Fo Shou	18,44	—
Zhe Bei Mu	18,50	—
Qiang Huo	18,64	—
Bai Zi Ren	18,75	—
Hong Jing Tian	19,27	—
Jin Yin Hua	19,60	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ma Huang	20,37	—
Ci Wu Jia	21,48	—
Di Gu Pi	22,24	—
Ban Xia (Jiang)	23,24	—
Cang Zhu	23,73	—
Fu Xiao Mai	23,80	—
Fu Shen	24,34	—
Wu Wei Zi	25,33	—
Da Zao	25,84	—
Zhu Ru	25,87	—
Qing Pi	26,00	—
Du Zhong	26,53	—
Tian Men Dong	26,65	—
Yu Zhu	27,65	—
Suan Zao Ren	27,68	—
Zhi Ke	27,80	—
Long Yan Rou	28,17	—
Mu Dan Pi	28,54	—
San Qi	29,06	—
Huang Lian	30,57	—
Dang Gui Wei	30,93	—
Gou Qi Zi	31,23	—
Dang Shen	32,67	—
Zi Hua Di Ding	33,31	—
Dang Gui	33,71	—
Huang Qin	36,39	—
Sang Zhi	37,54	—
Shan Yu Rou	37,68	—
Mang Xiao	38,12	—
Chuang Mu Xiang	40,46	—
Jie Geng	40,46	—
Huang Bai	42,55	—
Chi Shao (Yao)	43,60	—
Chuan Lian Zi	43,62	—
Bai Zhu	45,21	—
Gan Cao	46,75	—
Ban Zhi Lian	46,77	—
Cang Er Zi	48,87	—
Zhi Mu	49,08	—
Zi Su Zi	49,10	—
Wang Bu Liu Xing	50,33	—

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	7,04
62696	62696	0,00	5,00

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Rou Cong Rong
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60182-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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.
- 857 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 519 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	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	0	0	0	857

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8345 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Rou Cong Rong* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Hua She She Cao	16,94	—
Hu Zhang	17,03	—
Han Lian Cao	20,24	—
Zhi Shi	20,39	—
Xin Yi	21,18	—
Pu Gong Ying	24,18	—
Sha Ren	24,63	—
Huang Lian	24,66	—
Dan Zhu Ye	24,82	—
Sang Ye	25,33	—
Fu Zi	25,75	—
Huang Bo	27,84	—
Yi Mu Cao	28,40	—
Gou Teng	28,59	—
Gu Sui Bu	29,40	—
Xi Xian Cao	29,49	—
Xia Ku Cao	30,54	—
Gui Zhi	31,66	—
Xu Duan	32,37	—
Nü Zhen Zi	32,48	—
Sang Ji Sheng	32,61	—
Jiang Huang	33,10	—
Tu Fu Ling	33,31	—
Qiang Huo	34,32	—
Shan Yao	35,12	—
Wu Zhu Yu	37,07	—
Ju Hua	37,74	—
Wu Yao	40,91	—
He Huan Pi	41,33	—
Wu Wei Zi	42,23	—
Cang Er Zi	45,08	—
Xian He Cao	45,31	—
Jing Jie	45,92	—
Qing Pi	46,78	—
Gan Cao	48,31	—
Wu Mei	48,82	—
Ma Huang	49,80	—
Yu Jin	50,82	—

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
62667	62667	0,00	16,94
62668	62668	0,00	17,49

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Rou Gui
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60169-2020-11-25
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	2	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	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 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Rou Gui*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *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	G069HS204RN1	62271 [†]	20
PhytoComm	Rou Gui	G069HS204RN1	62272 [†]	20
PhytoComm	Rou Gui	G069HS204RM1	62443 [†]	20
PhytoComm	Rou Gui	G069HS204RM1	62444 [†]	20

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	g069h0617123	1
Phytocomm	Rou Gui	H0617022	1
Phytocomm	Rou Gui	G069H0617323	1
PhytoComm	Rou Gui	G069H0617323	1
PhytoComm	Rou Gui	G069H0617123	2

- 851 Spektren von 13 *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 *Rou Gui* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Rou Gui* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	2	159	1	19 318
Typ B	7	76	4	9830
Typ C	1	0	6	850

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:

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem 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	99,9842 % (> 99,9658 %)	99,3750 % (> 97,5000 %)
Typ B	99,9051 % (> 99,8692 %)	95,0000 % (> 91,2500 %)
Typ C	99,7674 % (> 99,1804 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Rou Gui* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ma Huang Gen	6,88	—
Gui Zhi	6,90	—
Sheng Jiang	7,56	—
Yi Yi Ren	8,35	—
Gou Teng	8,86	—
Ban Xia (Jiang)	9,08	—
Ji Xue Teng	10,82	—
Fu Shen	10,87	—
Fu Xiao Mai	11,33	—
Di Gu Pi	11,39	—
Fu Ling	11,92	—
He Huan Pi	13,00	—
Fo Shou	13,43	—
Tao Ren	14,00	—
Bai Xian Pi	15,14	—
Ye Jiao Teng	15,68	—
Ci Wu Jia	15,89	—
Tai Zi Shen	15,99	—
Huo Ma Ren	16,70	—
Bai Shao Yao	16,91	—
Zhu Ru	17,10	—
Lian Zi	17,48	—
Ling Zhi	17,72	—
Shen Qu	18,49	—
Bai Zi Ren	18,70	—
Tian Men Dong	18,87	—
Ji Li	19,84	—
Zhe Bei Mu	20,68	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Long Yan Rou	20,77	—
Da Zao	21,80	—
Chen Pi	22,44	—
Tu Fu Ling	24,10	—
Ren Dong Teng	24,70	—
Gua Lou	24,72	—
Tian Hua Fen	26,42	—
Pi Pa Ye	27,64	—
Chuan Xiong	27,85	—
Yuan Zhi	28,35	—
Yu Jin	29,08	—
Dan Dou Chi	29,20	—
Lian Qiao	30,11	—
Dan Shen	30,84	—
Dang Shen	30,99	—
Yan Hu Suo	31,70	—
Shan Yao	32,73	—
Yu Zhu	34,84	—
Zhi Ke	34,90	—
Jiao Gu Lan	35,29	—
Yin Yang Huo	36,90	—
Shan Yu Rou	37,00	—
Ma Huang	37,81	—
Hong Jing Tian	37,83	—
Chai Hu	38,28	—
Fu Zi	38,66	—
Mao Dong Qing	38,67	—
Huang Qin	39,58	—
Mang Xiao	39,60	—
Jin Yin Hua	39,94	—
Cang Zhu	40,53	—
Dang Gui Wei	41,03	—
San Qi	41,40	—
Dang Gui	43,19	—
Wu Wei Zi	43,84	—
Hou Po	46,68	—
Jie Geng	46,79	—
Bai Zhu	47,02	—
Sang Zhi	47,69	—
Qiang Huo	48,58	—
Zhi Mu	49,02	—
Huang Lian	50,33	—

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
62272	62272	0,00	6,97
62443	62443	0,00	6,90
62271	62271	0,00	7,19
62444	62444	0,00	6,88

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **San Qi**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 25.11.2020
Berichtsnummer 60415-2020-11-25
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	2	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	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 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *San Qi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *San Qi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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	G203H0312721	62245 [†]	20
PhytoComm	San Qi	G203H0312721	62246 [†]	20
PhytoComm	San Qi	G203HS030SL1	62701 [†]	20
PhytoComm	San Qi	G203HS030SL1	62702 [†]	20

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 856 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 518 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	19 320
Typ B	0	80	0	9837
Typ C	2	0	1	854

Die Substanz/Substanzgruppe *San Qi* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9632 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9282 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,6512 % (> 99,0695 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *San Qi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chuan Xiong	7,71	—
Lian Qiao	8,88	—
Shan Yao	9,00	—
Yuan Zhi	9,15	—
Dang Shen	10,05	—
Pi Pa Ye	10,10	—
Bai Shao Yao	10,62	—
Shan Yu Rou	11,33	—
Cang Zhu	11,65	—
Bai Zi Ren	11,77	—
Sheng Jiang	12,20	—
Ji Li	12,51	—
Suan Zao Ren	14,73	—
Huo Ma Ren	15,25	—
Jiao Gu Lan	15,26	—
Lai Fu Zi	15,40	—
Zhi Mu	16,06	—
Gua Lou	16,13	—
Jin Yin Hua	16,19	—
Dang Gui	16,35	—
Zhe Bei Mu	16,41	—
Dang Gui Wei	17,19	—
Tian Hua Fen	17,65	—
Lian Zi	17,69	—
Ren Dong Teng	17,89	—
Di Gu Pi	18,21	—
Gou Qi Zi	18,27	—
Shen Qu	18,59	—
Tai Zi Shen	19,20	—
Yu Zhu	19,29	—
Chen Pi	19,50	—
Zi Su Zi	19,72	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
He Huan Pi	19,95	—
Fu Zi	20,31	—
Hou Po	20,37	—
Wu Wei Zi	20,48	—
Mu Dan Pi	20,64	—
Qing Pi	21,20	—
Ye Jiao Teng	21,36	—
Mao Dong Qing	21,36	—
Fu Ling	21,42	—
Zhu Ru	21,67	—
Chuang Mu Xiang	22,04	—
E Zhu	22,84	—
Ling Zhi	22,98	—
Cang Er Zi	23,45	—
Sang Zhi	23,98	—
Chuan Lian Zi	24,10	—
Zhi Ke	24,22	—
Gui Zhi	24,38	—
Jie Geng	24,48	—
Ci Wu Jia	24,66	—
Bai Bian Dou	25,91	—
Bai Zhu	25,92	—
Yi Yi Ren	26,52	—
Tao Ren	26,66	—
Dan Shen	26,82	—
Gou Teng	26,87	—
Ji Xue Teng	27,28	—
Tu Fu Ling	27,29	—
Fu Xiao Mai	27,50	—
Ban Xia (Jiang)	29,18	—
Xiang Fu	29,51	—
Mang Xiao	29,51	—
Da Zao	29,57	—
Rou Gui	29,86	—
Che Qian Zi	29,87	—
Yan Hu Suo	29,97	—
Huang Qin	30,29	—
Fo Shou	30,77	—
Mai Ya	30,98	—
Bai He	31,47	—
Qiang Huo	31,57	—
Chai Hu	31,71	—
Bai Xian Pi	31,80	—
Tian Men Dong	32,00	—
Gan Cao	32,26	—
Yu Jin	32,73	—
Ku Shen	32,84	—
Dan Dou Chi	33,12	—
Yin Yang Huo	33,50	—
Long Yan Rou	34,10	—
(Shi) Chang Pu	34,25	—
Hong Jing Tian	34,29	—
Huang Qi	35,38	—
Ma Huang	36,31	—
Jiang Huang	36,85	—
Qin Jiao	37,06	—
Niu Bang Zi	37,37	—
Xie Bai	39,16	—
Ba Ji Tian	39,18	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Mao Gen	40,39	—
Ma Huang Gen	40,50	—
Mai Men Dong	41,04	—
Du Zhong	41,73	—
Chi Shao (Yao)	42,54	—
Du Huo	42,73	—
Dong Gua Zi	42,77	—
Zi Hua Di Ding	43,08	—
Sha Shen (Bei)	43,54	—
Long Dan (Cao)	43,60	—
Wang Bu Liu Xing	43,63	—
Huang Lian	44,27	—
Fang Feng	46,17	—
(Huai) Niu Xi	46,36	—
Pu Gong Ying	47,33	—
Fu Shen	47,35	—
(Bai) Dou Kou	48,85	—

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
62701	62701	0,00	8,55
62702	62702	0,00	7,71
62245	62245	0,00	12,21
62246	62246	0,00	12,20

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Sang Bai Pi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	50287-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 853 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 517 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	1	0	4	852

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,7674 % (> 99,1809 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Sang Bai Pi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dan Zhu Ye	12,95	—
Sang Ji Sheng	16,00	—
Nü Zhen Zi	16,68	—
Jing Jie	17,48	—
Bu Gu Zhi	20,50	—
He Shou Wu	21,94	—
Gu Sui Bu	23,08	—
Jin Qian Cao	26,09	—
Du Zhong	26,53	—
He Huan Pi	26,64	—
Xian He Cao	27,12	—
Ge Gen	29,80	—
Wu Jia Pi	34,78	—
Yin Chen Hao	35,41	—
Yi Mu Cao	35,98	—
Gui Zhi	37,46	—
Yu Jin	38,21	—
Gou Teng	38,72	—
Chen Pi	39,19	—
Sha Ren	39,70	—
Qiang Huo	40,41	—
Wu Zhu Yu	40,45	—
Huang Bo	40,76	—
Fang Feng	40,87	—
Fu Zi	41,40	—
Hong Jing Tian	41,48	—
Pu Gong Ying	42,23	—
Hu Zhang	43,17	—
Mang Xiao	45,15	—
Wu Yao	46,12	—
Jiang Huang	46,75	—
Zhi Shi	49,40	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Hua Shi	49,97	—
Sang Ye	51,06	—

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
62472	62472	0,00	12,95
62471	62471	0,00	14,64

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Sang Ji Sheng**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 25.11.2020
Berichtsnummer 60142-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 851 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 320
Typ B	0	80	0	9837
Typ C	0	2	4	851

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 % (> 99,9632 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9282 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8258 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Sang Ji Sheng* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sang Bai Pi	13,77	—
Gu Sui Bu	16,19	—
Ge Gen	23,98	—
Xian He Cao	24,45	—
He Shou Wu	24,96	—
Wu Zhu Yu	31,40	—
Zhi Shi	31,64	—
Nü Zhen Zi	31,91	—
He Huan Pi	31,97	—
Hong Jing Tian	32,67	—
Yu Jin	33,92	—
Dan Zhu Ye	34,69	—
Bu Gu Zhi	36,19	—
Yin Chen Hao	37,25	—
Jing Jie	37,55	—
Chen Pi	37,60	—
Qiang Huo	39,86	—
Mang Xiao	40,97	—
Fang Feng	41,80	—
Gui Zhi	42,69	—
Sha Ren	42,84	—
Fu Zi	43,61	—
Wu Yao	44,31	—
Huang Bo	46,53	—
Xu Duan	49,05	—
Jin Qian Cao	49,51	—
Hua Shi	50,00	—

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
62345	62345	0,00	15,57
62346	62346	0,00	15,69
62544	62544	0,00	13,82
62543	62543	0,00	13,77

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Sang Ye**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 25.11.2020
Berichtsnummer 60079-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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
PhytoComm	Sang Ye	G162H1043121	1
PhytoComm	Sang Ye	G162H1043421	4

- 852 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 517 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 400
Typ B	1	40	0	9876
Typ C	0	0	5	852

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	99,9960 % (> 99,9603 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8263 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz 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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Sang Ye* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Pu Gong Ying	12,64	—
Huang Lian	12,81	—
Shan Yao	13,35	—
Nü Zhen Zi	17,19	—
Wu Mei	18,13	—
Tu Fu Ling	18,37	—
Xin Yi	18,39	—
Gui Zhi	18,91	—
Xi Xian Cao	18,94	—
Qiang Huo	20,31	—
Wu Wei Zi	21,10	—
Qing Pi	21,46	—
Fu Zi	21,87	—
Du Zhong	22,32	—
Dan Shen	22,54	—
Huang Bai	24,70	—
Zhi Ke	24,93	—
Mao Dong Qing	25,17	—
Hong Jing Tian	26,01	—
Jiang Huang	27,14	—
Ma Huang	27,91	—
Hong Hua	29,11	—
Hou Po	29,30	—
Yin Yang Huo	30,46	—
Hu Zhang	30,65	—
Han Lian Cao	31,21	—
Yu Jin	31,63	—
Ye Jiao Teng	31,91	—
Jiao Gu Lan	31,99	—
Cang Er Zi	33,29	—
Chai Hu	34,02	—
Yi Mu Cao	34,49	—
Wu Yao	35,37	—
Jin Yin Hua	36,95	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zi Hua Di Ding	37,92	—
Shan Yu Rou	38,08	—
Xiang Fu	39,85	—
Bai Xian Pi	40,24	—
Wang Bu Liu Xing	40,73	—
Gan Cao	40,85	—
Bai Hua She She Cao	40,90	—
Bai Mao Gen	41,16	—
Pi Pa Ye	42,21	—
Chuan Xiong	42,40	—
Di Gu Pi	42,63	—
Che Qian Zi	42,73	—
Bai Zhu	42,88	—
Sha Ren	42,93	—
He Huan Pi	42,96	—
Xu Duan	43,54	—
Yan Hu Suo	43,83	—
Dan Dou Chi	44,22	—
Lian Qiao	44,58	—
Gua Lou	44,76	—
Bai Shao Yao	45,11	—
Chi Shao (Yao)	45,86	—
Ren Dong Teng	46,21	—
Huang Qin	46,47	—
(Shi) Chang Pu	47,00	—
Mang Xiao	47,24	—
Gou Qi Zi	48,10	—
Mu Dan Pi	48,26	—
Lian Zi	48,85	—
Niu Bang Zi	49,03	—
E Zhu	49,22	—
Cang Zhu	49,51	—

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	12,64
62461	62461	0,00	13,35

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Sang Zhi**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 25.11.2020
Berichtsnummer 60091-2020-11-25
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	2	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	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 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sang Zhi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 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	G164H1044721	62359 [†]	20
PhytoComm	Sang Zhi	G164H1044721	62360 [†]	20
PhytoComm	Sang Zhi	G164H1044821	62473 [†]	20
PhytoComm	Sang Zhi	G164H1044821	62474 [†]	20

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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.
- 857 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 519 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	160	0	19 320
Typ B	0	80	0	9837
Typ C	7	0	0	850

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 % (> 99,9632 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9282 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,1204 % (> 98,5376 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Sang Zhi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Di Gu Pi	5,00	—
Tian Hua Fen	8,66	—
Jie Geng	11,18	—
Xiang Fu	11,38	—
Qing Pi	13,23	—
Gua Lou	15,32	—
Bai Mao Gen	16,07	—
(Shi) Chang Pu	16,67	—
Sha Shen (Bei)	17,34	—
Sheng Jiang	18,26	—
Bai Zhu	18,26	—
Du Huo	18,31	—
Cang Er Zi	18,34	—
Chuan Lian Zi	19,49	—
Huang Qi	19,82	—
Qin Jiao	20,67	—
Shan Yao	20,67	—
(Huai) Niu Xi	20,74	—
Mu Dan Pi	21,12	—
Dang Gui	22,37	—
Niu Bang Zi	23,76	—
E Zhu	24,05	—
Ban Zhi Lian	24,24	—
Ji Li	24,95	—
Lai Fu Zi	25,41	—
Pu Gong Ying	26,84	—
San Qi	26,89	—
Zi Su Zi	27,57	—
Yuan Zhi	27,68	—
Chi Shao (Yao)	28,61	—
Bai He	28,69	—
Ku Shen	28,93	—
Ba Ji Tian	29,11	—
Tu Fu Ling	29,85	—
Mai Ya	30,45	—
Mang Xiao	30,74	—
Jiang Huang	30,79	—
Gui Zhi	31,15	—
(Bai) Dou Kou	31,35	—
Yan Hu Suo	31,78	—
Wu Wei Zi	31,92	—
Lian Zi	32,10	—
Fang Feng	32,67	—
Bai Xian Pi	32,70	—
Mai Men Dong	32,90	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Jin Yin Hua	33,71	—
Xie Bai	34,28	—
Qiang Huo	34,81	—
Wu Yao	35,32	—
Zhi Ke	35,87	—
Bai Shao Yao	36,25	—
Fu Ling	36,30	—
Huang Lian	36,36	—
Chai Hu	36,51	—
Yi Mu Cao	36,67	—
Tian Men Dong	37,09	—
Long Dan (Cao)	38,01	—
Gou Teng	38,49	—
Chuan Xiong	38,58	—
Chen Pi	38,88	—
Ren Dong Teng	38,88	—
Rou Gui	39,21	—
He Huan Pi	39,36	—
Da Zao	40,26	—
Sha Ren	40,43	—
Ji Xue Teng	40,55	—
Ye Jiao Teng	40,56	—
Fo Shou	40,60	—
Yu Jin	40,88	—
Shen Qu	41,13	—
Gan Cao	41,31	—
Fu Zi	41,73	—
Zhu Ling	41,80	—
Shan Yu Rou	42,32	—
Zhe Bei Mu	42,55	—
Dan Dou Chi	42,80	—
Che Qian Zi	42,90	—
Dong Gua Zi	42,97	—
Bai Bian Dou	43,54	—
Lian Qiao	43,79	—
Du Zhong	44,06	—
Yi Yi Ren	44,96	—
Xian He Cao	45,59	—
Gou Qi Zi	45,92	—
Zi Hua Di Ding	45,93	—
Sang Ye	46,47	—
Yin Yang Huo	46,99	—
Cang Zhu	47,25	—
Dan Shen	47,26	—
Mao Dong Qing	47,46	—
Xin Yi	47,72	—
Zhu Ru	47,92	—
Jiao Gu Lan	48,67	—
Hou Po	48,74	—
Pi Pa Ye	48,90	—
Ju Hua	49,35	—
Ling Zhi	49,85	—

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
62473	62473	0,00	5,05
62474	62474	0,00	5,00
62360	62360	0,00	8,66
62359	62359	0,00	9,22

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Sha Ren**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 25.11.2020
Berichtsnummer 60184-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 240 Spektren aus insgesamt 241 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9797 Spektren aus insgesamt 241 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 852 Spektren von 13 *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 *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	19 240
Typ B	0	120	0	9797
Typ C	1	0	5	851

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 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9281 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	99,8837 % (> 99,2969 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Sha Ren* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Jing Jie	9,38	—
Dan Zhu Ye	11,97	—
Wu Jia Pi	13,72	—
Du Zhong	14,17	—
Gu Sui Bu	14,86	—
Fu Zi	15,47	—
Gui Zhi	16,41	—
He Shou Wu	17,58	—
Yu Jin	17,65	—
Wu Yao	18,31	—
Chen Pi	18,59	—
Sang Bai Pi	18,60	—
Jiang Huang	19,29	—
Wu Zhu Yu	20,27	—
Bu Gu Zhi	20,36	—
Sang Ji Sheng	21,63	—
(Bai) Dou Kou	21,92	—
Yu Xing Cao	22,39	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Xian He Cao	23,17	—
Jin Qian Cao	25,90	—
He Huan Pi	26,62	—
Ji Li	27,01	—
Yin Chen Hao	27,40	—
Xiang Fu	29,59	—
Pu Gong Ying	29,99	—
Xuan Shen	31,01	—
Shan Yao	31,33	—
Sang Ye	31,35	—
Fang Feng	31,76	—
Yan Hu Suo	32,18	—
(Shi) Chang Pu	32,32	—
Qiang Huo	32,45	—
Mang Xiao	34,46	—
Nü Zhen Zi	35,36	—
Huang Bo	36,11	—
E Zhu	37,31	—
Ge Gen	37,74	—
Hong Jing Tian	37,86	—
Mu Dan Pi	37,98	—
Qing Hao	38,81	—
Zhi Shi	39,19	—
Hu Zhang	39,20	—
Gou Teng	39,48	—
Qing Pi	40,14	—
Tian Hua Fen	41,48	—
Zhi Ke	42,66	—
Xie Bai	42,66	—
Guang Huo Xiang	43,29	—
Wang Bu Liu Xing	43,29	—
Xin Yi	44,33	—
Sha Shen (Bei)	44,59	—
Niu Bang Zi	45,00	—
Bai Hua She She Cao	45,26	—
Xu Duan	45,30	—
Gua Lou	45,59	—
Cang Er Zi	45,65	—
Di Gu Pi	46,24	—
Xi Xian Cao	46,34	—
Yi Mu Cao	46,60	—
(Sheng) Di Huang	46,62	—
Ku Shen	46,73	—
Zi Su Zi	46,78	—
Hua Shi	47,95	—
Dang Gui	47,97	—
Han Lian Cao	48,89	—
Huang Lian	48,97	—
Tu Si Zi	49,43	—
Shu Di (Huang)	50,61	—

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
62764	62764	0,00	11,97
62763	62763	0,00	12,37
62096	62096	0,00	9,38
62401	62401	0,00	15,47
62095	62095	0,00	9,97
62404	62404	0,00	15,66

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Sha Shen (Bei)**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 25.11.2020
Berichtsnummer 60200-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 440 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9838 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden

durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 853 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 518 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 440
Typ B	0	79	0	9838
Typ C	1	0	4	852

Die Substanz/Substanzgruppe *Sha Shen (Bei)* 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 % (> 99,9636 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9282 %)	100,0000 % (> 92,4051 %)
Typ C	99,8450 % (> 99,2584 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz 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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Sha Shen (Bei)* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
E Zhu	9,89	—
Ji Li	10,17	—
Yan Hu Suo	13,54	—
Chuan Lian Zi	16,04	—
Jiang Huang	16,88	—
Di Gu Pi	16,90	—
Sheng Jiang	17,78	—
(Bai) Dou Kou	17,78	—
Cang Er Zi	19,16	—
Ba Ji Tian	19,23	—
Sang Zhi	21,05	—
San Qi	23,16	—
Sha Ren	23,24	—
(Huai) Niu Xi	23,38	—
Wang Bu Liu Xing	24,02	—
Zi Su Zi	24,20	—
Dang Gui	24,36	—
Mu Dan Pi	24,45	—
Lai Fu Zi	24,82	—
Mang Xiao	25,05	—
Gui Zhi	25,05	—
Du Huo	25,58	—
Niu Bang Zi	26,00	—
Xiang Fu	26,36	—
He Huan Pi	26,90	—
Shan Yao	27,19	—
Zhu Ling	27,83	—
Mai Ya	28,18	—
Bai Bian Dou	28,31	—
Tian Hua Fen	28,83	—
(Shi) Chang Pu	29,22	—
Chen Pi	29,83	—
Long Dan (Cao)	31,65	—
Wu Yao	32,32	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fang Feng	32,36	—
Yuan Zhi	32,72	—
Jie Geng	33,80	—
Xie Bai	33,98	—
Qing Pi	34,49	—
Xian He Cao	35,38	—
Huang Lian	35,60	—
Fu Ling	35,70	—
Yu Jin	35,97	—
Qin Jiao	36,77	—
Ban Zhi Lian	36,88	—
Rou Gui	38,03	—
Huang Qi	38,50	—
Fu Zi	38,71	—
Bai Xian Pi	40,05	—
Bai Mao Gen	40,17	—
Da Zao	40,66	—
Lian Zi	40,84	—
Pu Gong Ying	42,90	—
Xin Yi	43,23	—
Bai Zhu	43,43	—
Zhi Ke	43,82	—
Du Zhong	43,88	—
Gua Lou	44,33	—
Tu Fu Ling	44,55	—
Wu Wei Zi	44,65	—
Qiang Huo	44,73	—
Mai Men Dong	44,74	—
Bai He	45,34	—
Ji Xue Teng	45,71	—
Gou Teng	46,71	—
Ku Shen	47,61	—
Ye Jiao Teng	48,14	—
Xi Xian Cao	48,25	—
Hong Jing Tian	48,33	—
Jin Yin Hua	48,59	—
Dan Dou Chi	48,61	—
Sang Ji Sheng	48,89	—
Yi Yi Ren	49,29	—
Tian Men Dong	49,39	—
Mao Dong Qing	49,42	—
Bai Shao Yao	50,14	—

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 unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	9,89

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Shan Yao**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 25.11.2020
Berichtsnummer 60207-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 240 Spektren aus insgesamt 241 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9797 Spektren aus insgesamt 241 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 853 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 518 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	2	240	0	19 238
Typ B	10	119	1	9787
Typ C	3	4	0	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 *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	99,9881 % (> 99,9697 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	99,8655 % (> 99,8296 %)	99,1667 % (> 96,6667 %)
Typ C	99,6512 % (> 99,0646 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Shan Yao* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Pi Pa Ye	3,84	—
Fu Zi	4,62	—
Lian Qiao	5,09	—
Ren Dong Teng	7,46	—
Ji Li	8,05	—
Shen Qu	9,76	—
Wu Wei Zi	9,93	—
Yuan Zhi	9,97	—
Bai Zi Ren	10,06	—
Huo Ma Ren	10,18	—
Gua Lou	10,46	—
Chuan Xiong	10,57	—
Lian Zi	12,06	—
Jiao Gu Lan	12,14	—
Hou Po	12,38	—
Bai Shao Yao	12,39	—
Tian Hua Fen	12,64	—
Jin Yin Hua	13,23	—
Tai Zi Shen	13,77	—
Zhe Bei Mu	14,03	—
He Huan Pi	14,30	—
Cang Zhu	14,92	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ling Zhi	15,07	—
Tu Fu Ling	15,32	—
Chen Pi	15,98	—
San Qi	16,17	—
Ji Xue Teng	16,17	—
Dan Shen	16,39	—
Fu Ling	16,47	—
Chai Hu	16,66	—
Yan Hu Suo	16,79	—
Che Qian Zi	17,31	—
Tao Ren	17,75	—
Mao Dong Qing	18,22	—
Yu Jin	18,38	—
Di Gu Pi	18,64	—
Shan Yu Rou	19,04	—
Ye Jiao Teng	19,05	—
Sheng Jiang	19,18	—
Cang Er Zi	19,32	—
Gou Teng	19,42	—
Bai Xian Pi	19,66	—
Yin Yang Huo	19,68	—
Dan Dou Chi	19,93	—
Mu Dan Pi	20,19	—
Yu Zhu	20,38	—
Dang Gui	21,81	—
Dang Shen	22,06	—
Ci Wu Jia	22,16	—
Zhu Ru	22,22	—
Hong Jing Tian	22,28	—
Suan Zao Ren	22,32	—
Gui Zhi	22,48	—
Dang Gui Wei	23,29	—
Qiang Huo	23,33	—
Ma Huang	23,65	—
Gou Qi Zi	23,86	—
Zhi Ke	24,02	—
Ban Xia (Jiang)	24,05	—
Yi Yi Ren	25,02	—
Qing Pi	25,10	—
Rou Gui	27,53	—
Hong Hua	27,53	—
Bai Zhu	27,79	—
Da Zao	27,94	—
Sang Ye	28,13	—
Ma Huang Gen	28,34	—
Huang Qin	28,92	—
Zi Hua Di Ding	29,62	—
Chuang Mu Xiang	29,77	—
Wu Mei	30,10	—
Fu Xiao Mai	30,73	—
Fo Shou	31,35	—
Du Zhong	31,37	—
Huang Lian	32,07	—
Zhi Mu	33,05	—
Gan Cao	34,84	—
Sang Zhi	35,96	—
Tian Men Dong	36,04	—
Long Yan Rou	37,21	—
Chi Shao (Yao)	38,74	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Huang Bai	40,28	—
Fu Shen	40,45	—
Mang Xiao	42,19	—
Jie Geng	43,55	—
Niu Bang Zi	44,13	—
Ku Shen	45,62	—
Chuan Lian Zi	45,93	—
Xi Xian Cao	46,44	—

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
62523	62523	0,00	10,35
62448	62448	0,00	3,95
62524	62524	0,00	9,93
62332	62332	0,00	12,20
62331	62331	0,00	12,03
62447	62447	0,00	3,84

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Shan Yu Rou**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 25.11.2020
Berichtsnummer 60226-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 853 Spektren von 13 *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 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	19 320
Typ B	0	80	0	9837
Typ C	1	0	4	852

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 % (> 99,9632 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9282 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,8450 % (> 99,2584 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Shan Yu Rou* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dang Shen	9,10	—
Cang Zhu	9,21	—
Chuan Xiong	10,01	—
San Qi	10,21	—
Lian Qiao	12,80	—
Zhe Bei Mu	13,35	—
Pi Pa Ye	13,59	—
Mu Dan Pi	13,88	—
Zhi Mu	13,95	—
Dang Gui	14,11	—
Dang Gui Wei	14,64	—
Jiao Gu Lan	14,74	—
Yuan Zhi	14,87	—
Bai Shao Yao	15,08	—
Jin Yin Hua	15,08	—
Gua Lou	16,64	—
Shan Yao	17,19	—
Wu Wei Zi	17,32	—
Gou Qi Zi	17,47	—
Bai Zi Ren	17,48	—
Di Gu Pi	18,04	—
Ren Dong Teng	18,85	—
Chen Pi	18,89	—
Chuang Mu Xiang	19,07	—
Yu Zhu	19,39	—
He Huan Pi	19,66	—
Zhi Ke	19,68	—
Tai Zi Shen	20,76	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ye Jiao Teng	21,07	—
Ji Li	21,37	—
Fu Zi	22,83	—
Gan Cao	23,34	—
Tian Hua Fen	23,65	—
Hou Po	23,80	—
Suan Zao Ren	23,91	—
Tao Ren	25,09	—
Huo Ma Ren	25,23	—
Huang Qin	26,46	—
Tu Fu Ling	26,48	—
Fu Ling	26,56	—
Ci Wu Jia	27,00	—
Dan Shen	27,32	—
Lian Zi	27,63	—
Fo Shou	28,22	—
Ban Xia (Jiang)	28,65	—
Mao Dong Qing	28,98	—
Zhu Ru	29,10	—
Bai Zhu	29,67	—
Shen Qu	30,25	—
Ji Xue Teng	30,26	—
Long Yan Rou	31,10	—
Jie Geng	31,14	—
Da Zao	31,25	—
Gou Teng	31,44	—
Yi Yi Ren	31,89	—
Yin Yang Huo	32,15	—
Yan Hu Suo	32,27	—
Sheng Jiang	32,57	—
Ma Huang	32,73	—
Qing Pi	32,82	—
Che Qian Zi	33,23	—
Chi Shao (Yao)	34,16	—
Chai Hu	34,24	—
Rou Gui	34,57	—
Mai Men Dong	34,66	—
Sang Zhi	35,13	—
Hong Jing Tian	35,51	—
Tian Men Dong	35,70	—
Gui Zhi	36,02	—
Qiang Huo	37,00	—
Bai Xian Pi	37,03	—
Zi Hua Di Ding	37,30	—
Fu Xiao Mai	37,49	—
Ling Zhi	37,79	—
Hong Hua	38,08	—
Dan Dou Chi	41,14	—
Cang Er Zi	41,49	—
Huang Lian	41,81	—
Yu Jin	45,00	—
Mang Xiao	45,44	—
Du Zhong	46,20	—
Sang Ye	46,46	—

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
62571	62571	0,00	11,97
62572	62572	0,00	12,33
62269	62269	0,00	9,21
62270	62270	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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Shen Qu**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 25.11.2020
Berichtsnummer 60020-2020-11-25
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	2	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	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 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Shen Qu*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *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	G156HS222RP1	62459 [†]	20
PhytoComm	Shen Qu	G156HS222RP1	62460 [†]	20
PhytoComm	Shen Qu	G156H0935821	62467 [†]	20
PhytoComm	Shen Qu	G156H0935821	62468 [†]	20

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	G156H0935521	1
PhytoComm	Shen Qu	G156H0935121	1
PhytoComm	Shen Qu	G156H0935522	1

- 852 Spektren von 13 *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 *Shen Qu* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Shen Qu* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	19 320
Typ B	0	80	0	9837
Typ C	1	0	5	851

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:

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem 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 % (> 99,9632 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9282 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,9070 % (> 99,3201 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Shen Qu* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Huo Ma Ren	4,32	—
Ren Dong Teng	6,73	—
He Huan Pi	7,76	—
Ji Li	8,47	—
Lian Zi	8,68	—
Shan Yao	8,72	—
Tian Hua Fen	8,79	—
Ling Zhi	9,36	—
Pi Pa Ye	9,63	—
Tai Zi Shen	9,72	—
Tao Ren	9,93	—
Bai Shao Yao	9,99	—
Zhe Bei Mu	10,23	—
Lian Qiao	10,86	—
Fu Zi	11,24	—
Chuan Xiong	11,29	—
Bai Zi Ren	11,49	—
Ji Xue Teng	11,98	—
Ye Jiao Teng	12,06	—
Gou Teng	12,23	—
Gua Lou	12,28	—
Fu Ling	13,06	—
Sheng Jiang	13,29	—
Ci Wu Jia	13,71	—
Chen Pi	13,96	—
Bai Xian Pi	14,23	—
Gui Zhi	14,49	—
Di Gu Pi	14,72	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yu Jin	15,51	—
Dan Shen	16,17	—
Yuan Zhi	16,72	—
Yan Hu Suo	17,58	—
Dan Dou Chi	17,68	—
Tu Fu Ling	17,95	—
Rou Gui	17,97	—
Chai Hu	18,07	—
Ban Xia (Jiang)	18,22	—
Hou Po	18,38	—
Jiao Gu Lan	18,70	—
Ma Huang Gen	18,72	—
Zhu Ru	19,02	—
Yin Yang Huo	19,14	—
Mao Dong Qing	19,43	—
Yi Yi Ren	19,94	—
Che Qian Zi	20,04	—
Jin Yin Hua	20,44	—
Hong Jing Tian	20,99	—
Fu Xiao Mai	21,00	—
Fo Shou	21,04	—
Yu Zhu	21,40	—
Cang Zhu	21,55	—
Ma Huang	21,57	—
San Qi	22,01	—
Dang Gui Wei	23,21	—
Da Zao	24,13	—
Dang Shen	25,37	—
Zhi Ke	25,71	—
Qiang Huo	25,84	—
Tian Men Dong	26,00	—
Wu Wei Zi	26,23	—
Dang Gui	26,98	—
Long Yan Rou	29,29	—
Gou Qi Zi	29,65	—
Shan Yu Rou	30,26	—
Suan Zao Ren	31,04	—
Fu Shen	31,26	—
Huang Qin	31,38	—
Cang Er Zi	31,64	—
Qing Pi	32,55	—
Mu Dan Pi	32,64	—
Huang Lian	34,19	—
Du Zhong	36,06	—
Sang Zhi	36,63	—
Bai Zhu	38,89	—
Zhi Zi	39,16	—
Zhi Mu	39,38	—
Zi Hua Di Ding	39,80	—
Chuang Mu Xiang	40,00	—
Gan Cao	40,29	—
Mang Xiao	40,56	—
Jie Geng	40,71	—
Chi Shao (Yao)	42,43	—
Chuan Lian Zi	44,35	—
Ku Shen	46,22	—
Yi Mu Cao	47,17	—

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
62460	62460	0,00	4,32
62459	62459	0,00	5,10
62468	62468	0,00	31,35
62467	62467	0,00	31,08

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Sheng Jiang**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 25.11.2020
Berichtsnummer 60017-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 851 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	1	160	0	19 319
Typ B	16	78	2	9821
Typ C	1	0	6	850

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	99,9921 % (> 99,9737 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	99,8022 % (> 99,7663 %)	97,5000 % (> 93,7500 %)
Typ C	99,8837 % (> 99,2966 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Sheng Jiang* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Di Gu Pi	4,04	—
Gui Zhi	4,55	—
Fu Xiao Mai	5,53	—
Yi Yi Ren	5,91	—
Zhu Ru	6,26	—
Ban Xia (Jiang)	7,31	—
Tian Hua Fen	7,57	—
Ci Wu Jia	8,10	—
Fu Ling	8,99	—
He Huan Pi	9,11	—
Tao Ren	10,99	—
Rou Gui	11,24	—
Sang Zhi	11,41	—
Shen Qu	12,66	—
Zhe Bei Mu	12,87	—
Bai Shao Yao	13,15	—
San Qi	13,30	—
Bai Zi Ren	13,45	—
Ji Li	13,50	—
Gou Teng	14,22	—
Lian Zi	14,28	—
Ling Zhi	15,37	—
Chuan Lian Zi	16,29	—
Ji Xue Teng	16,34	—
Huo Ma Ren	16,57	—
Tai Zi Shen	16,84	—
Bai Xian Pi	17,67	—
Jie Geng	18,78	—
E Zhu	18,97	—
Lai Fu Zi	18,97	—
Ma Huang Gen	19,05	—
Fo Shou	19,14	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ye Jiao Teng	20,08	—
Fu Shen	20,75	—
Mai Ya	21,02	—
Gua Lou	21,11	—
Bai Zhu	23,05	—
Yuan Zhi	23,25	—
Long Yan Rou	23,29	—
Tian Men Dong	23,71	—
Pi Pa Ye	23,76	—
Da Zao	24,14	—
Qing Pi	24,27	—
Yu Jin	24,32	—
Shan Yao	24,61	—
Xiang Fu	24,89	—
Bai He	25,64	—
Zi Su Zi	25,93	—
Chen Pi	26,00	—
Lian Qiao	26,22	—
(Shi) Chang Pu	27,04	—
Tu Fu Ling	27,29	—
Mu Dan Pi	27,33	—
Yan Hu Suo	27,85	—
Ren Dong Teng	27,95	—
Du Huo	27,99	—
Ban Zhi Lian	28,08	—
Mang Xiao	28,65	—
Chuan Xiong	28,91	—
Dang Gui	28,99	—
Qin Jiao	29,37	—
Mai Men Dong	30,05	—
Jiang Huang	30,74	—
Huang Qi	31,28	—
Dang Shen	31,55	—
Cang Er Zi	32,70	—
Bai Bian Dou	33,43	—
Qiang Huo	33,80	—
Chai Hu	34,11	—
Dan Dou Chi	34,14	—
Ba Ji Tian	34,20	—
Shan Yu Rou	34,37	—
Wu Wei Zi	34,49	—
Fu Zi	34,58	—
Sha Shen (Bei)	34,91	—
Bai Mao Gen	35,00	—
Long Dan (Cao)	35,23	—
Dan Shen	35,29	—
Jiao Gu Lan	35,36	—
Jin Yin Hua	36,21	—
Zhi Ke	36,67	—
(Huai) Niu Xi	37,68	—
Chi Shao (Yao)	38,39	—
Pu Gong Ying	38,53	—
Huang Qin	38,65	—
Mao Dong Qing	39,01	—
(Bai) Dou Kou	39,17	—
Yin Yang Huo	39,30	—
Zhu Ling	39,46	—
Xie Bai	39,61	—
Huang Lian	39,82	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dang Gui Wei	40,05	—
Ku Shen	40,06	—
Wang Bu Liu Xing	40,28	—
Du Zhong	41,10	—
Yu Zhu	41,13	—
Fang Feng	42,14	—
Niu Bang Zi	42,17	—
Hou Po	42,41	—
Zhi Mu	42,75	—
Cang Zhu	42,85	—
Sha Ren	44,78	—
Ma Huang	46,43	—
Wu Yao	46,62	—
Che Qian Zi	46,85	—
Hong Jing Tian	49,06	—

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	9,20
62549	62549	0,00	4,22
62550	62550	0,00	4,04
62142	62142	0,00	7,57

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Shi Gao
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	50368-2020-11-25
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	0	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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Shi Gao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen 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 Gao	G120HS081SH1	62561†	20
PhytoComm	Shi Gao	G120HS081SH1	62562†	20

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 854 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 518 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	0	0	3	854

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8280 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz 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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Shi Gao* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Hua Shi	53,84	–

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	54,32
62562	62562	0,00	53,84

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Shu Di (Huang)
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60006-2020-11-25
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)	1	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)	G210H1601823	62493	40	beim Lieferant
PhytoComm	Shu Di (Huang)	G210H1601823	62494	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Shu Di (Huang)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *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)	G210H1601823	62493 [†]	20
PhytoComm	Shu Di (Huang)	G210H1601823	62494 [†]	20

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *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.

- 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

- 842 Spektren von 13 *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 *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	80	0	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	7	0	15	835

Die Substanz/Substanzgruppe *Shu Di (Huang)* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,3992 % (> 98,8115 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Shu Di (Huang)* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ai Ye	8,12	—
Jue Ming Zi	15,46	—
Yu Xing Cao	22,49	—
(Sheng) Di Huang	24,50	—
Guang Huo Xiang	26,53	—
Pu Gong Ying	29,73	—
Hua Shi	43,96	—
Jing Jie	50,37	—

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
62493	62493	0,00	8,39
62494	62494	0,00	8,12

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Suan Zao Ren
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60059-2020-11-25
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	1	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	G254HS310SM1	62717	40	beim Lieferant
PhytoComm	Suan Zao Ren	G254HS310SM1	62718	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Suan Zao Ren*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *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	G254HS310SM1	62717 [†]	20
PhytoComm	Suan Zao Ren	G254HS310SM1	62718 [†]	20

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 854 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 517 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	80	0	19 400
Typ B	1	40	0	9876
Typ C	1	0	3	853

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	99,9947 % (> 99,9590 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,8837 % (> 99,2977 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Suan Zao Ren* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yuan Zhi	7,87	—
Lian Qiao	8,38	—
Cang Zhu	11,45	—
Ji Li	11,74	—
Bai Zi Ren	11,83	—
Jiao Gu Lan	12,34	—
Shan Yao	13,69	—
Mao Dong Qing	13,76	—
Lian Zi	14,02	—
San Qi	14,60	—
Ling Zhi	16,17	—
Dang Shen	18,23	—
Chen Pi	18,54	—
Bai Shao Yao	19,04	—
Shen Qu	19,94	—
Huo Ma Ren	19,97	—
Fu Ling	20,19	—
Shan Yu Rou	20,39	—
Pi Pa Ye	20,58	—
Zhe Bei Mu	20,63	—
Chuan Xiong	20,90	—
Jin Yin Hua	20,99	—
Wu Wei Zi	21,21	—
Yu Zhu	21,85	—
Dan Shen	22,48	—
Gou Qi Zi	22,99	—
Chuang Mu Xiang	23,06	—
Gua Lou	23,13	—
Hou Po	23,26	—
Tai Zi Shen	23,80	—
Fu Zi	24,15	—
Mu Dan Pi	24,22	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Di Gu Pi	24,29	—
Sheng Jiang	24,68	—
Chai Hu	25,98	—
He Huan Pi	26,65	—
Zhu Ru	26,81	—
Ren Dong Teng	26,83	—
Zhi Ke	27,02	—
Dang Gui	27,48	—
Dang Gui Wei	27,91	—
Tu Fu Ling	28,02	—
Bai Xian Pi	28,07	—
Dan Dou Chi	28,48	—
Gui Zhi	29,01	—
Zhi Mu	29,08	—
Tian Hua Fen	30,58	—
Yan Hu Suo	31,04	—
Ye Jiao Teng	31,18	—
Yu Jin	32,08	—
Cang Er Zi	32,13	—
Gou Teng	32,41	—
Qing Pi	32,90	—
Yi Yi Ren	33,07	—
Du Zhong	33,10	—
Hong Jing Tian	33,38	—
Ji Xue Teng	33,59	—
Qiang Huo	33,89	—
Tao Ren	34,09	—
Yin Yang Huo	34,12	—
Bai Zhu	34,27	—
Ci Wu Jia	34,52	—
Che Qian Zi	36,18	—
Rou Gui	37,16	—
Fu Xiao Mai	37,69	—
Zi Hua Di Ding	39,55	—
Huang Qin	39,68	—
Ban Xia (Jiang)	40,59	—
Tian Men Dong	41,61	—
Chi Shao (Yao)	41,99	—
Da Zao	42,07	—
Ma Huang Gen	42,36	—
Sang Zhi	43,37	—
Huang Lian	43,43	—
Gan Cao	44,15	—
Ma Huang	44,19	—
Long Yan Rou	44,52	—
Mang Xiao	45,38	—
Chuan Lian Zi	45,69	—
Sang Ye	47,72	—
Jie Geng	48,88	—
Fo Shou	49,04	—
Zi Su Zi	49,67	—

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
62717	62717	0,00	7,87
62718	62718	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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Tai Zi Shen
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60114-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *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 *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

- 855 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 517 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	0	0	2	855

Die Substanz/Substanzgruppe *Tai Zi 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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8302 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz 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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Tai Zi Shen* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Shao Yao	5,46	—
Zhe Bei Mu	5,99	—
Shen Qu	6,52	—
He Huan Pi	7,43	—
Ye Jiao Teng	8,07	—
Ban Xia (Jiang)	8,27	—
Tian Hua Fen	9,00	—
Ji Li	9,20	—
Tao Ren	9,43	—
Huo Ma Ren	9,71	—
Ji Xue Teng	10,08	—
Ci Wu Jia	10,28	—
Gui Zhi	11,05	—
Gou Teng	11,14	—
Gua Lou	11,15	—
Di Gu Pi	11,17	—
Fo Shou	11,24	—
Rou Gui	11,38	—
Pi Pa Ye	12,06	—
Bai Zi Ren	12,23	—
Sheng Jiang	13,09	—
Lian Qiao	13,55	—
Chen Pi	15,00	—
Zhu Ru	15,79	—
Ling Zhi	16,15	—
Lian Zi	16,15	—
Shan Yao	17,01	—
Fu Zi	17,34	—
Ren Dong Teng	17,45	—
Da Zao	17,48	—
Yi Yi Ren	17,63	—
Fu Ling	17,80	—
Ma Huang Gen	17,86	—
Yuan Zhi	17,95	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yan Hu Suo	18,11	—
Bai Xian Pi	18,24	—
Long Yan Rou	18,65	—
Fu Xiao Mai	19,15	—
Chuan Xiong	19,27	—
Jin Yin Hua	19,81	—
Dang Gui Wei	20,22	—
Tian Men Dong	20,27	—
Yu Zhu	21,07	—
Dang Shen	22,14	—
Fu Shen	22,23	—
Yu Jin	22,42	—
Ma Huang	22,62	—
Tu Fu Ling	22,76	—
Jiao Gu Lan	22,87	—
Zhi Ke	23,34	—
Hou Po	23,46	—
Dan Shen	23,93	—
Cang Zhu	24,39	—
Dang Gui	24,69	—
Dan Dou Chi	25,30	—
Yin Yang Huo	25,44	—
San Qi	25,79	—
Huang Qin	25,92	—
Shan Yu Rou	27,01	—
Wu Wei Zi	28,56	—
Che Qian Zi	29,76	—
Chai Hu	29,81	—
Mao Dong Qing	30,15	—
Hong Jing Tian	31,64	—
Gou Qi Zi	32,45	—
Qiang Huo	34,20	—
Zhi Mu	35,25	—
Bai Zhu	35,97	—
Gan Cao	37,58	—
Sang Zhi	38,33	—
Huang Lian	38,60	—
Mu Dan Pi	40,63	—
Jie Geng	41,08	—
Mang Xiao	41,12	—
Qing Pi	41,65	—
Chi Shao (Yao)	44,02	—
Suan Zao Ren	44,38	—
Du Zhong	47,12	—
Zi Hua Di Ding	47,20	—
Chuang Mu Xiang	47,22	—

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
62596	62596	0,00	5,46
62595	62595	0,00	6,16

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Tao Ren
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60454-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 855 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 517 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	2	76	4	19 398
Typ B	0	30	10	9877
Typ C	0	0	2	855

Die Substanz/Substanzgruppe *Tao 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	99,9881 % (> 99,9698 %)	95,0000 % (> 91,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	75,0000 % (> 67,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8302 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz 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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Tao Ren* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
He Huan Pi	3,68	—
Gui Zhi	5,93	—
Ci Wu Jia	6,01	—
Sheng Jiang	6,55	—
Lian Zi	8,67	—
Rou Gui	9,24	—
Bai Zi Ren	10,04	—
Huo Ma Ren	10,28	—
Bai Shao Yao	10,34	—
Fu Xiao Mai	10,52	—
Di Gu Pi	10,94	—
Gou Teng	11,26	—
Tai Zi Shen	11,77	—
Ling Zhi	11,81	—
Ban Xia (Jiang)	11,87	—
Yi Yi Ren	11,93	—
Bai Xian Pi	12,03	—
Ye Jiao Teng	12,62	—
Fu Ling	12,75	—
Ji Li	12,77	—
Fo Shou	12,86	—
Shen Qu	13,21	—
Zhu Ru	13,49	—
Zhe Bei Mu	15,07	—
Ma Huang Gen	16,13	—
Gua Lou	16,14	—
Ji Xue Teng	16,21	—
Tian Men Dong	17,08	—
Chen Pi	17,25	—
Tu Fu Ling	17,49	—
Tian Hua Fen	17,57	—
Ren Dong Teng	18,62	—
Chuan Xiong	20,50	—
Yuan Zhi	21,36	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Pi Pa Ye	21,44	—
Yu Jin	21,45	—
Shan Yao	22,00	—
Long Yan Rou	22,75	—
Da Zao	23,12	—
Fu Shen	23,43	—
Dang Shen	23,98	—
Lian Qiao	24,41	—
Dan Dou Chi	24,58	—
Dan Shen	26,11	—
Mao Dong Qing	27,95	—
Yu Zhu	28,53	—
Chai Hu	28,94	—
San Qi	29,39	—
Jiao Gu Lan	29,40	—
Fu Zi	29,53	—
Yan Hu Suo	29,63	—
Dang Gui Wei	30,92	—
Hong Jing Tian	30,93	—
Zhi Ke	31,16	—
Yin Yang Huo	31,80	—
Ma Huang	32,50	—
Cang Zhu	32,58	—
Shan Yu Rou	33,82	—
Dang Gui	35,08	—
Jin Yin Hua	35,30	—
Hou Po	36,13	—
Wu Wei Zi	39,13	—
Huang Qin	39,43	—
Che Qian Zi	39,62	—
Qiang Huo	40,21	—
Mang Xiao	40,31	—
Zhi Mu	41,21	—
Suan Zao Ren	42,57	—
Bai Zhu	43,73	—
Gou Qi Zi	44,12	—
Jie Geng	44,92	—
Sang Zhi	44,98	—
Huang Lian	46,39	—
Chuan Lian Zi	47,82	—

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
62609	62609	0,00	3,68
62610	62610	0,00	3,89

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Tian Hua Fen
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60139-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	G242H0417423	2
Phytocomm	Tian Hua Fen	h0417022	1
Phytocomm	Tian Hua Fen	G242H0417522	1
PhytoComm	Tian Hua Fen	G242H0417522	1

- 852 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 320
Typ B	1	80	0	9836
Typ C	1	0	5	851

Die Substanz/Substanzgruppe *Tian Hua Fen* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem 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 % (> 99,9632 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	99,9842 % (> 99,9483 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,8837 % (> 99,2969 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Tian Hua Fen* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tai Zi Shen	6,18	—
Zhe Bei Mu	8,13	—
Shen Qu	8,38	—
Ji Li	8,62	—
Huo Ma Ren	8,89	—
Sheng Jiang	8,94	—
Pi Pa Ye	9,11	—
Bai Shao Yao	9,43	—
Sang Zhi	9,69	—
Bai Zi Ren	9,74	—
He Huan Pi	9,75	—
Lian Qiao	9,87	—
Fu Zi	10,03	—
Shan Yao	11,02	—
Ji Xue Teng	11,11	—
Gua Lou	12,19	—
Tao Ren	12,20	—
Ren Dong Teng	12,73	—
Di Gu Pi	13,23	—
Ye Jiao Teng	13,39	—
Yan Hu Suo	14,04	—
Jin Yin Hua	14,27	—
Lian Zi	14,77	—
Ling Zhi	14,96	—
Ban Xia (Jiang)	15,01	—
Gou Teng	15,59	—
Hou Po	15,78	—
Gui Zhi	15,94	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Xiang Fu	15,99	—
Ci Wu Jia	16,92	—
Chuan Xiong	17,25	—
Chen Pi	17,36	—
Jie Geng	17,73	—
Bai Xian Pi	18,59	—
(Shi) Chang Pu	18,61	—
Yu Jin	18,62	—
San Qi	18,65	—
Zhu Ru	18,91	—
Yuan Zhi	19,38	—
Jiao Gu Lan	19,54	—
Ma Huang	19,59	—
Fu Ling	19,76	—
Qing Pi	19,77	—
Cang Zhu	19,94	—
Rou Gui	19,99	—
Yi Yi Ren	20,01	—
Dan Shen	20,74	—
Che Qian Zi	20,83	—
Lai Fu Zi	20,89	—
Chuan Lian Zi	20,99	—
Yu Zhu	21,30	—
Dan Dou Chi	21,48	—
Dang Gui	21,49	—
Sha Shen (Bei)	21,63	—
Zhi Ke	22,14	—
E Zhu	22,37	—
Da Zao	22,46	—
Dang Gui Wei	22,57	—
Yin Yang Huo	22,61	—
Ma Huang Gen	22,80	—
Fo Shou	22,91	—
Dang Shen	23,07	—
Wu Wei Zi	23,17	—
Fu Xiao Mai	23,27	—
Du Huo	24,12	—
Chai Hu	24,40	—
Cang Er Zi	25,24	—
Mao Dong Qing	25,53	—
Mai Ya	25,74	—
Huang Qin	25,94	—
Tu Fu Ling	26,22	—
Shan Yu Rou	26,39	—
Huang Qi	26,53	—
Zi Su Zi	27,09	—
Bai Zhu	27,65	—
Hong Jing Tian	27,66	—
Qin Jiao	27,75	—
Jiang Huang	28,07	—
Long Yan Rou	28,27	—
Bai Mao Gen	28,76	—
Qiang Huo	28,96	—
(Huai) Niu Xi	29,04	—
Mu Dan Pi	29,30	—
Gou Qi Zi	29,61	—
Mang Xiao	29,82	—
Tian Men Dong	30,07	—
(Bai) Dou Kou	30,80	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Pu Gong Ying	31,01	—
Ban Zhi Lian	31,40	—
Fu Shen	31,69	—
Ba Ji Tian	32,07	—
Long Dan (Cao)	32,44	—
Ku Shen	33,58	—
Niu Bang Zi	34,38	—
Zhi Mu	34,75	—
Huang Lian	34,77	—
Mai Men Dong	34,94	—
Suan Zao Ren	35,38	—
Gan Cao	35,77	—
Fang Feng	36,67	—
Chi Shao (Yao)	36,76	—
Bai He	38,21	—
Xie Bai	38,80	—
Wu Yao	38,90	—
Sha Ren	38,99	—
Zhu Ling	39,14	—
Du Zhong	39,45	—
Zi Hua Di Ding	39,68	—
Chuang Mu Xiang	39,75	—
Bai Bian Dou	42,36	—
Yi Mu Cao	42,70	—
Wang Bu Liu Xing	47,53	—
Xian He Cao	47,88	—
Sang Ye	49,54	—

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	6,18
62315	62315	0,00	8,95
62633	62633	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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Tian Men Dong
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60156-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	G037H0415321	1
Phytocomm	Tian Men Dong	g03h0415521	1
Phytocomm	Tian Men Dong	g037h0415221	1

- 853 Spektren von 13 *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 *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	19 400
Typ B	0	39	1	9877
Typ C	0	0	4	853

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	97,5000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8269 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Tian Men Dong* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fo Shou	8,01	—
Dang Shen	8,50	—
Chen Pi	8,52	—
Yuan Zhi	10,76	—
Da Zao	14,37	—
Gua Lou	14,67	—
Chuan Xiong	14,77	—
Ye Jiao Teng	14,79	—
Bai Shao Yao	15,70	—
Di Gu Pi	16,18	—
Rou Gui	16,79	—
Mai Men Dong	16,93	—
Pi Pa Ye	18,36	—
He Huan Pi	19,39	—
Shen Qu	19,49	—
Zhi Mu	19,77	—
Dang Gui Wei	20,16	—
Fu Ling	20,77	—
Fu Xiao Mai	20,96	—
Lian Zi	21,41	—
San Qi	22,45	—
Shan Yao	22,67	—
Ji Li	22,83	—
Ci Wu Jia	23,01	—
Dang Gui	23,71	—
Tai Zi Shen	24,17	—
Yu Zhu	24,66	—
Jie Geng	24,83	—
Shan Yu Rou	24,83	—
Cang Zhu	25,02	—
Gui Zhi	25,14	—
Tao Ren	25,18	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Zi Ren	25,70	—
Sheng Jiang	26,99	—
Ren Dong Teng	27,01	—
Tu Fu Ling	27,29	—
Bai Xian Pi	27,43	—
Ban Xia (Jiang)	28,38	—
Long Yan Rou	28,50	—
Bai Zhu	30,22	—
Gou Teng	30,51	—
Ling Zhi	30,97	—
Lian Qiao	31,48	—
Zhe Bei Mu	31,62	—
Gou Qi Zi	31,68	—
Tian Hua Fen	32,52	—
Chuang Mu Xiang	32,79	—
Zhi Ke	33,41	—
Zhu Ru	33,45	—
Jiao Gu Lan	33,96	—
Huo Ma Ren	34,40	—
Ji Xue Teng	34,81	—
Huang Qin	35,58	—
Fu Shen	36,76	—
Yi Yi Ren	37,07	—
Ma Huang	38,03	—
Ma Huang Gen	38,17	—
Suan Zao Ren	38,61	—
Mao Dong Qing	39,95	—
Fu Zi	40,09	—
Dan Shen	40,21	—
Jin Yin Hua	40,51	—
Gan Cao	40,67	—
Wu Wei Zi	41,40	—
Hou Po	43,51	—
Mang Xiao	43,76	—
Hong Jing Tian	44,46	—
Yin Yang Huo	45,20	—
Dan Dou Chi	46,34	—
Yu Jin	47,25	—
Chai Hu	47,65	—
Yan Hu Suo	48,45	—
Sang Zhi	49,06	—
Che Qian Zi	49,30	—

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	8,01
62437	62437	0,00	8,04

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Tu Fu Ling
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	50885-2020-11-25
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	2	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	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 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tu Fu Ling*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tu Fu Ling*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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	G231HS009RK1	62427 [†]	20
PhytoComm	Tu Fu Ling	G231HS009RK1	62428 [†]	20
PhytoComm	Tu Fu Ling	G231HS009SK1	62641 [†]	20
PhytoComm	Tu Fu Ling	G231HS009SK1	62642 [†]	20

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 851 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	1	160	0	19 319
Typ B	0	77	3	9837
Typ C	1	0	6	850

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:

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem 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	99,9960 % (> 99,9776 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9282 %)	96,2500 % (> 92,5000 %)
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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Tu Fu Ling* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Xian Pi	5,30	—
Xi Xian Cao	8,23	—
Ye Jiao Teng	8,37	—
Dan Dou Chi	9,34	—
Ji Xue Teng	12,42	—
Rou Gui	12,69	—
Ling Zhi	13,36	—
Du Zhong	13,48	—
Mao Dong Qing	13,57	—
Pu Gong Ying	13,95	—
Yin Yang Huo	14,47	—
Lian Zi	14,62	—
Yuan Zhi	15,04	—
Chen Pi	15,81	—
Ren Dong Teng	16,78	—
Zhi Ke	16,93	—
Jiao Gu Lan	17,92	—
Huang Lian	17,94	—
Xin Yi	18,05	—
Yu Jin	18,65	—
Shan Yao	19,40	—
Gou Teng	19,56	—
Nü Zhen Zi	19,64	—
Dan Shen	19,81	—
Qiang Huo	19,96	—
Bai Shao Yao	20,63	—
Hou Po	21,07	—
Shen Qu	21,13	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
He Huan Pi	21,44	—
Ma Huang Gen	21,48	—
Fo Shou	21,60	—
Sang Ye	22,01	—
Jin Yin Hua	22,45	—
Huo Ma Ren	22,89	—
Chai Hu	23,85	—
Gui Zhi	23,94	—
Di Gu Pi	24,39	—
Ji Li	24,62	—
Fu Ling	25,26	—
Mu Dan Pi	25,31	—
Sheng Jiang	25,48	—
Jiang Huang	25,50	—
Ban Zhi Lian	25,64	—
Che Qian Zi	25,72	—
Ma Huang	25,84	—
Yi Yi Ren	26,57	—
Yan Hu Suo	27,16	—
Pi Pa Ye	27,68	—
Long Yan Rou	28,16	—
Lian Qiao	28,51	—
Fu Zi	28,60	—
Gua Lou	28,73	—
Chuan Xiong	28,87	—
Tian Men Dong	29,31	—
Zi Hua Di Ding	29,33	—
Da Zao	30,09	—
Tao Ren	30,52	—
Hu Zhang	31,15	—
Cang Er Zi	31,17	—
Wu Mei	31,22	—
Fu Shen	31,35	—
Qing Pi	32,25	—
Sang Zhi	32,81	—
Zhe Bei Mu	32,84	—
Bai Hua She She Cao	33,19	—
Cang Zhu	33,22	—
Tai Zi Shen	33,26	—
Gou Qi Zi	33,55	—
Ci Wu Jia	34,22	—
Ban Xia (Jiang)	34,27	—
Hong Jing Tian	34,71	—
Wu Wei Zi	34,96	—
Jie Geng	35,27	—
Mang Xiao	35,51	—
Xiang Fu	36,13	—
Fu Xiao Mai	36,19	—
Wu Yao	36,71	—
Tian Hua Fen	37,10	—
Han Lian Cao	37,28	—
Wang Bu Liu Xing	37,61	—
E Zhu	38,18	—
Chi Shao (Yao)	38,65	—
Chuan Lian Zi	39,41	—
Yi Mu Cao	39,78	—
Bai Zhu	40,23	—
Sha Ren	40,84	—
Zhu Ru	41,48	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dang Shen	42,22	—
Yu Zhu	42,36	—
Huang Bai	42,46	—
(Shi) Chang Pu	43,14	—
Huang Qin	43,89	—
Bai Zi Ren	43,89	—
San Qi	44,09	—
Dang Gui Wei	44,66	—
Niu Bang Zi	44,83	—
Bai Mao Gen	46,27	—
(Bai) Dou Kou	46,33	—
Zi Su Zi	46,70	—
Du Huo	46,85	—
Sha Shen (Bei)	47,38	—
Bai Bian Dou	47,90	—
Sang Ji Sheng	49,21	—
Hong Hua	50,06	—

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
62641	62641	0,00	8,23
62428	62428	0,00	6,54
62642	62642	0,00	9,93
62427	62427	0,00	5,30

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Tu Si Zi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60217-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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
Fagron	Tu Si Zi	G086H1243521	2
Phytocomm	Tu Si Zi	h1243022	1
Phytocomm	Tu Si Zi	G086H1243521	1
PhytoComm	Tu Si Zi	G086H1243521	1

- 852 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 517 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	0	0	5	852

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8263 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Tu Si Zi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bu Gu Zhi	25,51	—
Yu Xing Cao	25,67	—
Mang Xiao	32,05	—
Dan Zhu Ye	32,85	—
Sha Ren	33,13	—
(Sheng) Di Huang	40,54	—
Gu Sui Bu	41,78	—
Jing Jie	42,89	—
Sang Bai Pi	44,55	—
(Bai) Dou Kou	46,40	—
Sang Ji Sheng	46,87	—
He Huan Pi	46,97	—
Hua Shi	47,10	—
Wu Jia Pi	49,59	—
Gui Zhi	49,99	—
E Zhu	53,18	—

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	25,67
62522	62522	0,00	25,51

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Wang Bu Liu Xing
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	50390-2020-11-25
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	2	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	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 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wang Bu Liu Xing*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

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

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 853 Spektren von 13 *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 *Wang Bu Liu Xing* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Wang Bu Liu Xing* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	19 320
Typ B	0	80	0	9837
Typ C	0	0	4	853

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 % (> 99,9632 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9282 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8269 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Wang Bu Liu Xing* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
E Zhu	22,04	—
Qiang Huo	23,35	—
Bai Bian Dou	23,76	—
Cang Er Zi	24,52	—
He Huan Pi	26,63	—
Shan Yao	27,12	—
Jiang Huang	27,48	—
Mang Xiao	27,59	—
Gui Zhi	27,67	—
Zi Su Zi	27,88	—
Sha Ren	29,23	—
Du Zhong	29,50	—
Bai Xian Pi	30,41	—
Yu Jin	30,65	—
Ji Li	32,03	—
Dan Dou Chi	32,23	—
Yuan Zhi	32,33	—
Che Qian Zi	32,66	—
Mao Dong Qing	32,75	—
Ye Jiao Teng	33,03	—
Niu Bang Zi	33,92	—
Huang Lian	34,21	—
Xi Xian Cao	34,28	—
Chuan Lian Zi	34,45	—
Wu Mei	34,70	—
Tu Fu Ling	34,73	—
(Bai) Dou Kou	35,75	—
Sheng Jiang	36,02	—
Lian Zi	37,05	—
Sang Zhi	37,23	—
Di Gu Pi	37,56	—
Hou Po	37,69	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Lian Qiao	37,77	—
Shen Qu	37,97	—
Rou Gui	38,39	—
Ren Dong Teng	38,85	—
Chen Pi	39,28	—
Fu Zi	39,29	—
Xiang Fu	39,38	—
Yan Hu Suo	39,53	—
Nü Zhen Zi	39,76	—
Xin Yi	39,89	—
Wu Wei Zi	39,98	—
Jiao Gu Lan	40,52	—
Fu Ling	40,61	—
Sha Shen (Bei)	40,74	—
Ling Zhi	41,17	—
Pu Gong Ying	41,72	—
Qing Pi	41,74	—
Jin Yin Hua	42,34	—
Xia Ku Cao	42,92	—
Yin Yang Huo	43,13	—
Zhi Ke	43,31	—
Hu Zhang	43,63	—
Wu Yao	43,67	—
Mu Dan Pi	44,26	—
Pi Pa Ye	44,40	—
Gou Teng	44,79	—
Tian Hua Fen	44,87	—
Ban Zhi Lian	45,08	—
Du Huo	45,55	—
Yi Mu Cao	45,96	—
Ji Xue Teng	46,10	—
Xie Bai	46,69	—
Ba Ji Tian	46,71	—
Lai Fu Zi	47,25	—
Jie Geng	47,39	—
Yi Yi Ren	47,88	—
Bai Shao Yao	48,16	—
San Qi	49,92	—

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
62464	62464	0,00	22,04
62463	62463	0,00	22,38

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz- proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62732	62732	0,00	24,52
62731	62731	0,00	25,40

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Wu Jia Pi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	10002259-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 852 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 517 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	0	0	5	852

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8263 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz 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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Wu Jia Pi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sha Ren	10,83	—
Sang Bai Pi	18,74	—
Yu Xing Cao	19,34	—
Jing Jie	20,88	—
Dan Zhu Ye	23,33	—
Du Zhong	25,62	—
Pu Gong Ying	29,23	—
Sang Ji Sheng	31,56	—
Bu Gu Zhi	34,02	—
Ge Gen	34,93	—
(Sheng) Di Huang	35,66	—
Jin Qian Cao	35,89	—
Nü Zhen Zi	35,89	—
Xuan Shen	37,57	—
Xian He Cao	39,03	—
Qing Hao	41,84	—
Gu Sui Bu	45,79	—
He Shou Wu	46,41	—
Hua Shi	47,79	—
Zhi Shi	49,45	—
Yin Chen Hao	49,76	—
Shu Di (Huang)	51,89	—

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
62758	62758	0,00	10,83
62757	62757	0,00	11,37

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Wu Mei
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60021-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *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 *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

- 855 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 517 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 320
Typ B	0	80	0	9837
Typ C	0	0	2	855

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 % (> 99,9632 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9282 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8302 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Wu Mei* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Wu Wei Zi	7,72	—
Sang Ye	16,15	—
Qing Pi	17,69	—
Shan Yao	18,36	—
Gui Zhi	21,83	—
Huang Bai	23,35	—
Qiang Huo	26,20	—
Cang Er Zi	27,42	—
Xi Xian Cao	27,55	—
Fu Zi	27,92	—
Huang Lian	29,59	—
Mao Dong Qing	29,98	—
Du Zhong	30,39	—
Jin Yin Hua	31,09	—
Xin Yi	31,67	—
Pu Gong Ying	31,90	—
Hou Po	32,05	—
Jiao Gu Lan	32,33	—
Jiang Huang	32,37	—
Hong Hua	33,43	—
Hong Jing Tian	33,49	—
Tu Fu Ling	34,65	—
Zi Hua Di Ding	35,50	—
Ma Huang	35,66	—
Yin Yang Huo	35,67	—
Guang Huo Xiang	35,87	—
Wu Yao	36,95	—
Yi Mu Cao	37,27	—
Nü Zhen Zi	38,59	—
Bai Zhu	38,61	—
Lian Qiao	38,99	—
Zhi Ke	39,88	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dan Shen	41,14	—
Chai Hu	42,90	—
Gan Cao	43,17	—
Ye Jiao Teng	43,25	—
Zhi Zi	43,83	—
He Huan Pi	44,04	—
Wang Bu Liu Xing	45,07	—
Shan Yu Rou	45,68	—
Hu Zhang	46,14	—
Hua Shi	46,80	—
Gua Lou	46,87	—
Shen Qu	47,09	—
Gou Teng	47,27	—
Yu Xing Cao	47,56	—
Niu Bang Zi	48,07	—
Qing Hao	48,72	—
Ai Ye	48,89	—
Wu Jia Pi	53,47	—

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	8,65
62715	62715	0,00	7,72
62477	62477	0,00	35,87
62478	62478	0,00	35,88

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Wu Wei Zi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60001-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 240 Spektren aus insgesamt 241 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9797 Spektren aus insgesamt 241 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 854 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 518 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 240
Typ B	0	120	0	9797
Typ C	0	0	3	854

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem 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 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9281 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8280 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Wu Wei Zi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Jin Yin Hua	10,64	—
Jiao Gu Lan	12,72	—
Shan Yao	12,97	—
Qing Pi	13,52	—
Zhi Ke	14,67	—
Wu Mei	15,94	—
Huang Bai	16,06	—
Lian Qiao	16,27	—
Suan Zao Ren	16,96	—
Sang Ye	18,38	—
Cang Zhu	19,71	—
Shan Yu Rou	20,99	—
Yan Hu Suo	21,40	—
San Qi	22,90	—
Mu Dan Pi	23,70	—
Chuan Xiong	23,89	—
Zhe Bei Mu	24,27	—
Gui Zhi	25,69	—
Dan Shen	26,17	—
Hou Po	26,80	—
Fu Zi	27,19	—
Qiang Huo	27,35	—
Zi Hua Di Ding	27,45	—
Bai Zi Ren	27,81	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Mao Dong Qing	28,26	—
Du Zhong	28,75	—
He Huan Pi	28,77	—
Bai Zhu	28,94	—
Hong Hua	29,15	—
Cang Er Zi	29,77	—
Zhi Mu	29,93	—
Dang Shen	30,53	—
Gou Qi Zi	30,60	—
Di Gu Pi	30,95	—
Ye Jiao Teng	31,00	—
Huang Lian	31,24	—
Ji Li	31,25	—
Pi Pa Ye	31,49	—
Yin Yang Huo	31,85	—
Tai Zi Shen	32,37	—
Yu Zhu	32,95	—
Tao Ren	33,39	—
Gua Lou	33,53	—
Yuan Zhi	33,82	—
Xi Xian Cao	34,04	—
Chen Pi	34,09	—
Hong Jing Tian	34,20	—
Ma Huang	34,64	—
Chai Hu	34,75	—
Ren Dong Teng	34,82	—
Bai Shao Yao	34,91	—
Dang Gui	35,08	—
Shen Qu	35,92	—
Che Qian Zi	37,96	—
Huo Ma Ren	38,00	—
Gan Cao	38,14	—
Huang Qin	38,64	—
Chi Shao (Yao)	38,72	—
Ling Zhi	38,73	—
Chuang Mu Xiang	38,91	—
Lian Zi	39,61	—
Yi Yi Ren	40,40	—
Wu Yao	40,94	—
Tu Fu Ling	40,99	—
Sheng Jiang	41,60	—
Pu Gong Ying	41,96	—
Xin Yi	42,17	—
Bai Xian Pi	42,52	—
Jiang Huang	43,14	—
Ji Xue Teng	43,36	—
Yi Mu Cao	43,95	—
Dan Dou Chi	44,56	—
Nü Zhen Zi	45,37	—
Zhu Ru	45,98	—
Dang Gui Wei	46,07	—
Tian Hua Fen	47,32	—
Bai Mao Gen	47,67	—
Gou Teng	47,79	—
Fu Ling	48,07	—
Sang Zhi	48,57	—
Mang Xiao	49,62	—

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
62266	62266	0,00	13,82
62551	62551	0,00	11,74
62265	62265	0,00	13,52
62705	62705	0,00	26,00
62706	62706	0,00	24,77
62552	62552	0,00	10,64

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Wu Yao
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60040-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 851 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 320
Typ B	0	80	0	9837
Typ C	8	3	3	843

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 % (> 99,9632 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9282 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,3411 % (> 98,7540 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Wu Yao* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yu Jin	12,86	—
Sha Ren	12,89	—
Chen Pi	13,25	—
He Huan Pi	15,18	—
Gui Zhi	15,33	—
Xian He Cao	15,83	—
Ji Li	16,39	—
Jiang Huang	16,44	—
Fu Zi	18,57	—
Mu Dan Pi	20,09	—
Gu Sui Bu	20,52	—
Fang Feng	20,64	—
He Shou Wu	21,48	—
(Bai) Dou Kou	21,83	—
(Shi) Chang Pu	22,73	—
Xiang Fu	23,44	—
Qiang Huo	23,98	—
Ju Hua	25,24	—
Zi Su Zi	25,39	—
Du Huo	25,43	—
Yin Chen Hao	26,89	—
Yan Hu Suo	26,92	—
Sang Bai Pi	27,38	—
Hong Jing Tian	27,42	—
Ba Ji Tian	27,96	—
Mang Xiao	28,11	—
Dang Gui	28,53	—
Shan Yao	28,58	—
Sang Ji Sheng	28,62	—
Qing Pi	29,01	—
Wu Zhu Yu	30,06	—
Nü Zhen Zi	30,51	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Huang Bo	30,81	—
Chuan Lian Zi	31,16	—
E Zhu	31,53	—
Hu Zhang	31,77	—
Di Gu Pi	32,05	—
Xie Bai	32,50	—
Bai Mao Gen	33,14	—
Xu Duan	34,46	—
Xin Yi	35,21	—
Zhi Ke	35,80	—
Ge Gen	35,82	—
Niu Bang Zi	36,16	—
Sang Zhi	36,46	—
Gua Lou	36,82	—
(Huai) Niu Xi	36,97	—
Yi Mu Cao	37,18	—
Tian Hua Fen	37,29	—
Huang Qi	37,38	—
Sheng Jiang	37,69	—
Huang Lian	38,37	—
Dan Zhu Ye	38,99	—
Bu Gu Zhi	39,14	—
Cang Er Zi	40,18	—
Ku Shen	41,48	—
Bai Bian Dou	41,64	—
Sang Ye	42,51	—
Lai Fu Zi	43,06	—
Mao Dong Qing	43,50	—
Xi Xian Cao	43,95	—
Du Zhong	44,26	—
San Qi	45,06	—
Zhi Shi	45,79	—
Jie Geng	45,89	—
Pu Gong Ying	46,00	—
Wang Bu Liu Xing	47,27	—
Wu Wei Zi	48,32	—
Xia Ku Cao	49,96	—

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	13,07
62233	62233	0,00	13,46
62742	62742	0,00	12,86
62234	62234	0,00	12,89

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Wu Zhu Yu
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	10002260-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 855 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 517 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	0	1	1	855

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8302 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz 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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Wu Zhu Yu* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Xian He Cao	20,63	—
Nü Zhen Zi	20,66	—
Huang Bo	21,08	—
Gu Sui Bu	22,10	—
Ju Hua	22,15	—
Qiang Huo	22,17	—
Xu Duan	23,20	—
Yin Chen Hao	24,19	—
Wu Yao	25,71	—
Sha Ren	26,77	—
Dan Zhu Ye	27,69	—
Yi Mu Cao	27,90	—
Ku Shen	27,99	—
Sang Ji Sheng	30,79	—
Hong Jing Tian	31,78	—
Fang Feng	32,08	—
Fu Zi	33,54	—
Gui Zhi	35,03	—
Yu Jin	35,67	—
He Huan Pi	36,44	—
Cang Er Zi	37,47	—
Xie Bai	38,32	—
He Shou Wu	39,20	—
Xiang Fu	39,55	—
Qing Pi	41,00	—
Chen Pi	41,64	—
Jing Jie	42,25	—
Jiang Huang	43,38	—
Zhi Shi	44,28	—
Sang Bai Pi	45,02	—
Sang Ye	45,07	—
Rou Cong Rong	45,09	—
Gua Lou	45,49	—
Gou Teng	45,51	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
(Shi) Chang Pu	46,09	—
Shan Yao	46,43	—
Ge Gen	46,50	—
(Bai) Dou Kou	46,62	—
Mang Xiao	46,94	—
Niu Bang Zi	47,72	—
Pu Gong Ying	47,83	—
Han Lian Cao	48,13	—
Xin Yi	49,34	—

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	20,66
62782	62782	0,00	20,63

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Xi Xian Cao**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 25.11.2020
Berichtsnummer 60103-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 854 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 517 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	0	0	3	854

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8280 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Xi Xian Cao* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tu Fu Ling	8,10	—
Xin Yi	9,25	—
Pu Gong Ying	14,48	—
Nü Zhen Zi	15,24	—
Huang Lian	16,67	—
Shan Yao	18,97	—
Du Zhong	19,10	—
Yu Jin	19,64	—
Sang Ye	19,99	—
Zhi Ke	23,60	—
Jiang Huang	23,76	—
Qiang Huo	24,77	—
Hu Zhang	25,73	—
Gui Zhi	26,18	—
Bai Hua She She Cao	26,41	—
Jiao Gu Lan	26,80	—
Han Lian Cao	27,47	—
Wu Mei	28,06	—
Dan Shen	28,73	—
Bai Xian Pi	28,95	—
Hou Po	28,98	—
Mao Dong Qing	29,02	—
Fu Zi	31,27	—
Qing Pi	32,22	—
Yin Yang Huo	32,46	—
Ye Jiao Teng	32,56	—
Cang Er Zi	32,89	—
Ling Zhi	33,61	—
Yan Hu Suo	34,69	—
Wang Bu Liu Xing	34,95	—
Che Qian Zi	36,71	—
Ma Huang	37,30	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Hong Jing Tian	37,70	—
Dan Dou Chi	37,88	—
Sha Ren	38,42	—
Di Gu Pi	38,68	—
Jin Yin Hua	38,80	—
He Huan Pi	38,95	—
Wu Wei Zi	39,12	—
Yi Mu Cao	40,21	—
Wu Yao	40,48	—
Pi Pa Ye	40,49	—
Zi Hua Di Ding	40,75	—
Lian Zi	41,46	—
E Zhu	41,59	—
Xiang Fu	41,77	—
Xia Ku Cao	42,59	—
Mang Xiao	43,12	—
Ji Li	43,29	—
Huang Bai	43,90	—
Ren Dong Teng	45,26	—
Chai Hu	45,90	—
Bai Shao Yao	47,05	—
Ji Xue Teng	47,15	—
Chuan Xiong	47,26	—
Mu Dan Pi	47,34	—
Lian Qiao	47,65	—
Niu Bang Zi	48,60	—
(Shi) Chang Pu	49,03	—
Hong Hua	49,50	—
Sang Ji Sheng	49,96	—

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
62555	62555	0,00	8,10
62556	62556	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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Xia Ku Cao
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60080-2020-11-25
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	1	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	G202HS232RM1	62283	40	beim Lieferant
PhytoComm	Xia Ku Cao	G202HS232RM1	62284	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xia Ku Cao*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *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	G202HS232RM1	62283 [†]	20
PhytoComm	Xia Ku Cao	G202HS232RM1	62284 [†]	20

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	g202h1064121	1
Phytocomm	Xia Ku Cao	G202H1064221	2
Phytocomm	Xia Ku Cao	G202H1064421	1
PhytoComm	Xia Ku Cao	G202H1064221	2

- 851 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	80	0	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	0	0	6	851

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8258 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Xia Ku Cao* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zhi Shi	7,31	—
Hu Zhang	19,94	—
Bai Hua She She Cao	22,88	—
Han Lian Cao	23,99	—
Xin Yi	26,13	—
Sang Ye	27,90	—
Yi Mu Cao	29,67	—
Huang Bo	30,11	—
Qiang Huo	35,20	—
Xi Xian Cao	37,31	—
Dan Zhu Ye	38,43	—
He Shou Wu	38,58	—
Huang Lian	40,53	—
Gu Sui Bu	41,35	—
Sang Ji Sheng	41,89	—
He Huan Pi	42,47	—
Jiang Huang	42,53	—
Sha Ren	43,51	—
Sang Bai Pi	43,56	—
Xian He Cao	43,63	—
Gou Teng	44,76	—
Xuan Shen	44,78	—
Jing Jie	46,04	—
Nü Zhen Zi	46,87	—
Bu Gu Zhi	47,59	—
Wu Zhu Yu	48,19	—
Pu Gong Ying	48,67	—
Rou Cong Rong	48,88	—
Fu Zi	49,48	—

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
62283	62283	0,00	7,31
62284	62284	0,00	7,32

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Xian He Cao
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60591-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 854 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	0	0	3	854

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8280 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Xian He Cao* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yu Jin	12,39	—
Gu Sui Bu	13,47	—
He Huan Pi	14,66	—
Sang Ji Sheng	16,86	—
He Shou Wu	17,53	—
Sha Ren	20,21	—
Wu Yao	20,94	—
Chen Pi	21,44	—
Fu Zi	23,68	—
Sang Bai Pi	23,80	—
Gui Zhi	24,70	—
Hong Jing Tian	25,51	—
Yin Chen Hao	25,59	—
Fang Feng	25,67	—
Wu Zhu Yu	27,02	—
Qiang Huo	29,23	—
Dan Zhu Ye	29,77	—
Nü Zhen Zi	29,98	—
Ge Gen	30,37	—
Huang Bo	31,89	—
Jiang Huang	32,22	—
Ji Li	33,22	—
(Bai) Dou Kou	36,23	—
Mang Xiao	36,49	—
Hu Zhang	38,55	—
Xu Duan	39,28	—
Bu Gu Zhi	39,52	—
Xiang Fu	39,64	—
Zhi Shi	39,82	—
Shan Yao	41,14	—
Sang Ye	41,14	—
Yi Mu Cao	42,72	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ju Hua	43,11	—
E Zhu	43,41	—
(Shi) Chang Pu	44,04	—
Ku Shen	49,14	—
Qing Pi	49,82	—
Gou Teng	49,98	—

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
62585	62585	0,00	14,05
62586	62586	0,00	12,39

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Xiang Fu
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60185-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 849 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 320
Typ B	0	80	0	9837
Typ C	0	5	3	849

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 % (> 99,9632 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9282 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8253 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Xiang Fu* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
(Shi) Chang Pu	8,77	—
Qing Pi	11,41	—
Sang Zhi	12,54	—
Du Huo	14,03	—
Gua Lou	16,44	—
Tian Hua Fen	19,43	—
Di Gu Pi	19,94	—
Cang Er Zi	19,96	—
Dang Gui	20,14	—
Niu Bang Zi	20,22	—
Wu Yao	20,26	—
Bai Mao Gen	20,48	—
Gui Zhi	20,90	—
Shan Yao	21,23	—
Yi Mu Cao	21,39	—
Ku Shen	22,59	—
(Huai) Niu Xi	24,07	—
Fang Feng	24,24	—
Jiang Huang	24,37	—
Pu Gong Ying	24,80	—
Mu Dan Pi	24,81	—
Chi Shao (Yao)	25,50	—
Huang Qi	25,55	—
Ji Li	25,97	—
Zhi Ke	25,98	—
(Bai) Dou Kou	26,28	—
Yan Hu Suo	26,83	—
Jie Geng	27,47	—
E Zhu	27,68	—
Wu Wei Zi	28,32	—
Ju Hua	28,36	—
Xie Bai	28,37	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sha Ren	28,90	—
Fu Zi	29,47	—
Yuan Zhi	29,97	—
Chen Pi	30,09	—
Huang Lian	31,03	—
Zi Su Zi	31,54	—
Tu Fu Ling	31,88	—
Xin Yi	32,30	—
Sang Ye	32,39	—
Jin Yin Hua	32,97	—
Xu Duan	33,20	—
Mang Xiao	33,63	—
Mao Dong Qing	33,68	—
Sha Shen (Bei)	34,00	—
Huang Bo	34,40	—
Ba Ji Tian	34,42	—
Chuan Lian Zi	35,13	—
Gan Cao	35,21	—
Xian He Cao	36,20	—
Qiang Huo	36,70	—
Shan Yu Rou	37,17	—
Zi Hua Di Ding	37,23	—
Du Zhong	37,33	—
He Huan Pi	37,53	—
Sheng Jiang	38,16	—
Hou Po	38,98	—
Dong Gua Zi	39,27	—
Dan Shen	39,48	—
Lai Fu Zi	39,60	—
Xi Xian Cao	40,12	—
Jiao Gu Lan	40,12	—
Gu Sui Bu	40,47	—
Nü Zhen Zi	40,79	—
Bai Zhu	40,83	—
Lian Zi	40,92	—
Huang Bai	41,09	—
Chai Hu	41,45	—
Qin Jiao	41,83	—
Dan Dou Chi	41,86	—
Bai Xian Pi	42,03	—
Yu Jin	42,11	—
Ye Jiao Teng	42,49	—
Che Qian Zi	42,81	—
Gou Qi Zi	43,52	—
Lian Qiao	44,01	—
Chuan Xiong	45,31	—
Ji Xue Teng	46,80	—
Wu Zhu Yu	47,26	—
Wang Bu Liu Xing	47,35	—
Hu Zhang	47,54	—
Wu Mei	47,59	—
Sang Ji Sheng	47,96	—
Ban Zhi Lian	48,13	—
Gou Teng	48,20	—
Ren Dong Teng	48,95	—
He Shou Wu	49,03	—
Yin Yang Huo	49,18	—
Hong Jing Tian	49,68	—
San Qi	49,71	—

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
62778	62778	0,00	11,41
62333	62333	0,00	9,00
62334	62334	0,00	8,77
62777	62777	0,00	11,42

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Xie Bai
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60362-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 854 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	0	0	3	854

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8280 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz 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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Xie Bai* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zi Su Zi	17,38	—
(Huai) Niu Xi	19,60	—
Gua Lou	20,59	—
Bai Bian Dou	24,51	—
Niu Bang Zi	24,67	—
Sang Zhi	24,83	—
Fang Feng	25,27	—
Jie Geng	25,63	—
Gui Zhi	25,65	—
Yan Hu Suo	26,26	—
Shan Yao	27,30	—
Ji Li	27,58	—
Qing Pi	27,82	—
Xiang Fu	28,50	—
Di Gu Pi	28,54	—
Huang Qi	28,71	—
Jiang Huang	28,79	—
(Shi) Chang Pu	30,24	—
Cang Er Zi	30,88	—
Du Huo	31,13	—
Dong Gua Zi	31,26	—
Ku Shen	31,38	—
Mang Xiao	31,50	—
Tian Hua Fen	32,48	—
Sha Ren	32,71	—
Chen Pi	33,05	—
(Bai) Dou Kou	33,14	—
Dang Gui	33,48	—
Sheng Jiang	33,55	—
Qiang Huo	33,60	—
Wang Bu Liu Xing	33,79	—
Ju Hua	34,73	—
Ba Ji Tian	35,13	—
Bai Mao Gen	35,39	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Huang Bo	35,82	—
E Zhu	35,86	—
San Qi	35,97	—
Wu Yao	36,09	—
Yi Mu Cao	37,00	—
Lai Fu Zi	38,32	—
Bai Zhu	38,95	—
Yuan Zhi	39,71	—
He Huan Pi	39,82	—
Chi Shao (Yao)	40,35	—
Nü Zhen Zi	40,38	—
Chuan Lian Zi	40,91	—
Wu Wei Zi	41,46	—
Zhi Ke	41,90	—
Pu Gong Ying	42,43	—
Jin Yin Hua	42,50	—
Mu Dan Pi	42,97	—
Xian He Cao	42,97	—
Xin Yi	44,15	—
Bai Xian Pi	45,33	—
Lian Zi	45,43	—
Sha Shen (Bei)	45,77	—
Long Dan (Cao)	47,20	—
Huang Lian	47,43	—
Fu Zi	47,54	—
Gu Sui Bu	47,67	—
Yu Jin	47,74	—
Xu Duan	48,54	—
Hong Jing Tian	48,72	—

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	17,38
62321	62321	0,00	17,74

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Xin Yi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60231-2020-11-25
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	2	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	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 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xin Yi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *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	G153HS139SH1	62603 [†]	20
PhytoComm	Xin Yi	G153HS139SH1	62604 [†]	20
PhytoComm	Xin Yi	G153HS139SP1	62725 [†]	20
PhytoComm	Xin Yi	G153HS139SP1	62726 [†]	20

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *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 *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

- 855 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 517 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	160	0	19 320
Typ B	0	80	0	9837
Typ C	0	0	2	855

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 % (> 99,9632 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9282 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8302 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Xin Yi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Xi Xian Cao	6,79	—
Pu Gong Ying	7,32	—
Tu Fu Ling	10,64	—
Nü Zhen Zi	13,52	—
Bai Hua She She Cao	15,25	—
Sang Ye	15,53	—
Han Lian Cao	16,66	—
Huang Lian	17,02	—
Zhi Shi	18,01	—
Shan Yao	18,06	—
Jiang Huang	19,68	—
Hu Zhang	20,07	—
Xia Ku Cao	20,72	—
Yi Mu Cao	23,33	—
Du Zhong	25,12	—
Rou Cong Rong	25,69	—
Huang Bo	25,86	—
Yu Jin	26,07	—
Gui Zhi	27,74	—
Qiang Huo	28,69	—
Fu Zi	29,84	—
Dan Shen	32,19	—
Wu Mei	33,25	—
Zhi Ke	33,30	—
Dan Zhu Ye	33,56	—
Sha Ren	33,56	—
Hou Po	34,29	—
Yan Hu Suo	34,97	—
Gou Teng	34,97	—
Cang Er Zi	35,12	—
Mao Dong Qing	35,44	—
He Huan Pi	36,25	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Qing Pi	37,08	—
Bai Xian Pi	37,29	—
Jiao Gu Lan	37,36	—
Wang Bu Liu Xing	37,77	—
Yin Yang Huo	38,68	—
Ye Jiao Teng	39,22	—
Xuan Shen	39,70	—
Wu Yao	40,19	—
Hong Jing Tian	40,60	—
Wu Wei Zi	40,79	—
Jing Jie	41,02	—
Xiang Fu	41,15	—
Ma Huang	41,29	—
Sang Ji Sheng	42,29	—
Che Qian Zi	43,62	—
Ji Li	43,77	—
E Zhu	43,78	—
Ling Zhi	43,90	—
Di Gu Pi	45,09	—
Jin Yin Hua	45,42	—
Mang Xiao	45,49	—
Dan Dou Chi	45,75	—
Gua Lou	46,74	—
Niu Bang Zi	47,23	—
Gu Sui Bu	47,43	—
He Shou Wu	48,31	—
Xian He Cao	48,69	—
Pi Pa Ye	48,85	—
Huang Bai	48,94	—
Bu Gu Zhi	48,96	—
(Shi) Chang Pu	49,58	—
Sang Bai Pi	49,61	—
Zi Hua Di Ding	49,76	—

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
62604	62604	0,00	6,79
62725	62725	0,00	15,37
62603	62603	0,00	6,85
62726	62726	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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Xu Duan
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60245-2020-11-25
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	1	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	G092H2106822	62525	40	beim Lieferant
PhytoComm	Xu Duan	G092H2106822	62526	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xu Duan*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *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	G092H2106822	62525†	20
PhytoComm	Xu Duan	G092H2106822	62526†	20

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 856 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 518 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	80	0	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	2	1	0	854

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,8450 % (> 99,2633 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz 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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Xu Duan* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yi Mu Cao	15,20	—
Huang Bo	15,89	—
Ku Shen	21,84	—
Nü Zhen Zi	22,58	—
Gui Zhi	23,77	—
Cang Er Zi	25,10	—
Qiang Huo	25,60	—
Wu Zhu Yu	26,91	—
Rou Cong Rong	30,35	—
Fu Zi	30,59	—
Gu Sui Bu	31,87	—
Yin Chen Hao	33,30	—
Ju Hua	33,65	—
Qing Pi	34,22	—
Sha Ren	34,91	—
Gua Lou	35,37	—
He Huan Pi	35,72	—
Pu Gong Ying	36,72	—
Gan Cao	36,75	—
Dan Zhu Ye	37,07	—
Wu Yao	37,62	—
Xiang Fu	37,65	—
Shen Qu	40,98	—
Xie Bai	41,25	—
Fang Feng	41,31	—
Xian He Cao	41,39	—
Xin Yi	41,98	—
Hu Zhang	42,33	—
Chen Pi	42,36	—
Shan Yao	42,69	—
Jiang Huang	42,79	—
Niu Bang Zi	44,38	—
Jing Jie	44,73	—
(Shi) Chang Pu	44,91	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Wu Wei Zi	45,18	—
Lian Qiao	45,36	—
Sang Ye	46,54	—
(Bai) Dou Kou	46,59	—
Han Lian Cao	46,61	—
Xi Xian Cao	46,66	—
Hong Jing Tian	48,21	—
Sang Zhi	48,31	—
Yu Jin	48,35	—
Mang Xiao	48,41	—
Bai Hua She She Cao	48,85	—
Huang Qi	49,06	—
Chi Shao (Yao)	49,53	—
Du Huo	49,83	—

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	15,20
62526	62526	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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Xuan Shen
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60095-2020-11-25
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	2	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	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 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xuan Shen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *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	G223HS092RN1	62273 [†]	20
PhytoComm	Xuan Shen	G223HS092RN1	62274 [†]	20
PhytoComm	Xuan Shen	G223HS092SH1	62553 [†]	20
PhytoComm	Xuan Shen	G223HS092SH1	62554 [†]	20

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 854 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	160	0	19 320
Typ B	0	80	0	9837
Typ C	0	0	3	854

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 % (> 99,9632 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9282 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8280 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Xuan Shen* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sha Ren	17,35	—
Pu Gong Ying	24,92	—
Du Zhong	24,93	—
Guang Huo Xiang	26,78	—
Jing Jie	26,96	—
Zhi Shi	28,20	—
Qing Hao	29,69	—
Wu Jia Pi	32,83	—
Jin Qian Cao	33,20	—
Xia Ku Cao	33,85	—
Yi Mu Cao	34,69	—
Dan Zhu Ye	38,72	—
Sang Bai Pi	41,34	—
Shu Di (Huang)	42,52	—
Yin Chen Hao	42,55	—
Huang Bo	42,60	—
Sang Ji Sheng	43,96	—
Hong Jing Tian	44,32	—
Nü Zhen Zi	45,95	—
Hua Shi	46,70	—
Qiang Huo	47,35	—
Gou Teng	48,72	—
Xin Yi	49,01	—
Hu Zhang	50,41	—

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
62554	62554	0,00	17,63
62553	62553	0,00	17,35
62274	62274	0,00	24,92
62273	62273	0,00	25,11

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Yan Hu Suo
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60439-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	g081f1000301	1
Phytocomm	Yan Hu Suo	G081H0805223	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

- 851 Spektren von 13 *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 *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	19 320
Typ B	0	80	0	9837
Typ C	0	0	6	851

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 % (> 99,9632 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9282 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8258 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Yan Hu Suo* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Hou Po	6,29	—
Shan Yao	9,54	—
Pi Pa Ye	10,17	—
Jiang Huang	10,95	—
Chai Hu	11,84	—
Ren Dong Teng	12,45	—
Yu Jin	12,50	—
(Bai) Dou Kou	13,11	—
Che Qian Zi	13,18	—
Bai Xian Pi	13,65	—
Xiang Fu	14,13	—
Jin Yin Hua	14,18	—
Fu Zi	14,89	—
Yin Yang Huo	15,13	—
Dan Shen	15,16	—
Ma Huang	15,40	—
Mu Dan Pi	15,77	—
Dan Dou Chi	15,80	—
Qiang Huo	16,63	—
Ye Jiao Teng	16,67	—
Qing Pi	16,87	—
Yuan Zhi	17,29	—
Shen Qu	17,44	—
Tu Fu Ling	17,95	—
Zi Hua Di Ding	17,97	—
Ji Li	18,13	—
Bai Shao Yao	18,20	—
Ji Xue Teng	18,36	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chuan Xiong	18,39	—
Ling Zhi	18,48	—
Sha Ren	19,01	—
Mao Dong Qing	19,05	—
Tian Hua Fen	19,11	—
Hong Jing Tian	19,22	—
He Huan Pi	19,28	—
Lian Qiao	19,31	—
Jiao Gu Lan	19,41	—
Wu Wei Zi	19,49	—
Gui Zhi	19,56	—
Lian Zi	19,87	—
Wu Yao	19,89	—
Du Zhong	21,54	—
Zhi Ke	21,78	—
Huang Lian	21,88	—
Gua Lou	21,97	—
Tao Ren	22,63	—
Bai Zi Ren	23,15	—
Di Gu Pi	23,29	—
(Shi) Chang Pu	23,58	—
Cang Er Zi	24,62	—
Zi Su Zi	24,89	—
Niu Bang Zi	25,19	—
Huo Ma Ren	25,55	—
Tai Zi Shen	25,63	—
Dang Gui	26,63	—
Sang Zhi	26,70	—
Shan Yu Rou	26,74	—
Cang Zhu	27,06	—
Huang Bai	27,11	—
Sha Shen (Bei)	27,27	—
Chuan Lian Zi	27,43	—
Zhe Bei Mu	27,43	—
Sheng Jiang	27,57	—
Ba Ji Tian	27,59	—
E Zhu	27,87	—
Gou Teng	28,01	—
Chen Pi	28,04	—
Rou Gui	28,25	—
Wang Bu Liu Xing	28,53	—
Gou Qi Zi	28,60	—
(Huai) Niu Xi	28,99	—
Ma Huang Gen	29,44	—
Du Huo	29,74	—
Huang Qin	29,83	—
Xian He Cao	29,93	—
Xie Bai	29,94	—
Suan Zao Ren	30,35	—
Fu Ling	30,58	—
Pu Gong Ying	30,60	—
Mang Xiao	31,10	—
Ban Xia (Jiang)	32,05	—
Yu Zhu	32,99	—
Xin Yi	33,11	—
Sang Ye	33,49	—
Bai Zhu	33,98	—
San Qi	34,10	—
Yi Yi Ren	34,79	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Jie Geng	34,86	—
Fang Feng	35,46	—
Dang Shen	35,55	—
Ku Shen	35,66	—
Da Zao	35,83	—
Nü Zhen Zi	36,05	—
Bai Mao Gen	36,22	—
Huang Bo	36,32	—
Gan Cao	37,03	—
Xi Xian Cao	37,11	—
Yi Mu Cao	37,12	—
Ci Wu Jia	37,17	—
Chuang Mu Xiang	37,38	—
Hu Zhang	37,52	—
Dang Gui Wei	38,94	—
Fu Shen	39,37	—
Gu Sui Bu	40,38	—
Huang Qi	40,91	—
Ju Hua	40,92	—
Fu Xiao Mai	40,97	—
Sang Ji Sheng	41,09	—
Chi Shao (Yao)	41,13	—
Zhu Ru	41,37	—
Sang Bai Pi	42,04	—
Lai Fu Zi	43,91	—
Xu Duan	44,32	—
Long Yan Rou	44,93	—
Hong Hua	45,36	—
Wu Zhu Yu	46,40	—
Fo Shou	46,63	—
Bai Bian Dou	47,38	—
Wu Mei	47,73	—
He Shou Wu	48,12	—
Zhi Mu	48,73	—
Zhu Ling	49,10	—
Qin Jiao	49,68	—
Ban Zhi Lian	50,18	—

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	6,29
62372	62372	0,00	11,06
62677	62677	0,00	6,81
62371	62371	0,00	10,95

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Ye Jiao Teng
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60068-2020-11-25
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	2	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	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 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ye Jiao Teng*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *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	G288HS163RM1	62421 [†]	20
PhytoComm	Ye Jiao Teng	G288HS163RM1	62422 [†]	20
PhytoComm	Ye Jiao Teng	G288HS163SK1	62625 [†]	20
PhytoComm	Ye Jiao Teng	G288HS163SK1	62626 [†]	20

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	G288H0885522	2
Phytocomm	Ye Jiao Teng	g228h0085223	1
Phytocomm	Ye Jiao Teng	G288H0885223	1
PhytoComm	Ye Jiao Teng	G288H0885522	2

- 851 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	2	157	3	19318
Typ B	0	79	1	9837
Typ C	0	0	6	851

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:

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem 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	99,9921 % (> 99,9737 %)	98,1250 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9282 %)	98,7500 % (> 95,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8258 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ye Jiao Teng* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ji Xue Teng	5,20	—
Bai Xian Pi	6,48	—
Tu Fu Ling	7,18	—
Dan Dou Chi	7,64	—
Yin Yang Huo	9,07	—
Rou Gui	9,13	—
Ren Dong Teng	10,50	—
Fo Shou	12,33	—
Ling Zhi	12,44	—
Ma Huang Gen	12,88	—
Gou Teng	13,51	—
Chen Pi	13,61	—
Huo Ma Ren	13,64	—
Dan Shen	13,74	—
Bai Shao Yao	14,07	—
Yuan Zhi	14,25	—
Mao Dong Qing	14,35	—
Yu Jin	14,50	—
Tai Zi Shen	14,67	—
Lian Zi	15,61	—
Shen Qu	15,66	—
He Huan Pi	15,79	—
Ma Huang	16,48	—
Tao Ren	16,53	—
Hou Po	17,48	—
Yan Hu Suo	17,51	—
Qiang Huo	19,09	—
Sheng Jiang	19,10	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Jin Yin Hua	19,85	—
Chuan Xiong	20,19	—
Gui Zhi	20,40	—
Ci Wu Jia	20,62	—
Shan Yao	20,71	—
Pi Pa Ye	21,28	—
Ban Xia (Jiang)	21,63	—
Chai Hu	21,65	—
Fu Shen	22,10	—
Che Qian Zi	22,28	—
Long Yan Rou	22,50	—
Yi Yi Ren	22,55	—
Zhi Ke	22,87	—
Zhe Bei Mu	23,05	—
Da Zao	23,22	—
Lian Qiao	23,47	—
Gua Lou	23,52	—
Ji Li	23,60	—
Hong Jing Tian	23,91	—
Di Gu Pi	23,95	—
Tian Men Dong	24,06	—
Fu Ling	24,11	—
Mu Dan Pi	24,26	—
Zi Hua Di Ding	24,35	—
Tian Hua Fen	24,65	—
Du Zhong	24,89	—
Fu Zi	25,56	—
Jiao Gu Lan	25,68	—
Huang Lian	25,74	—
Yu Zhu	26,22	—
Cang Zhu	28,15	—
Bai Zi Ren	28,53	—
Fu Xiao Mai	30,12	—
Dang Shen	31,21	—
Wu Wei Zi	32,22	—
Dang Gui Wei	32,28	—
Qing Pi	32,50	—
Zhu Ru	32,59	—
Huang Qin	32,66	—
Ban Zhi Lian	33,36	—
Gou Qi Zi	33,42	—
San Qi	36,03	—
Sang Zhi	36,74	—
Mang Xiao	37,37	—
Jie Geng	37,43	—
Shan Yu Rou	38,04	—
Dang Gui	38,38	—
Bai Zhu	38,78	—
Chi Shao (Yao)	39,12	—
Huang Bai	40,26	—
Gan Cao	40,94	—
Pu Gong Ying	42,27	—
Chuan Lian Zi	46,33	—
Suan Zao Ren	46,85	—
Chuang Mu Xiang	48,02	—
Bai Mao Gen	49,23	—

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
62421	62421	0,00	5,20
62422	62422	0,00	5,73
62626	62626	0,00	6,48
62625	62625	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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Yi Mu Cao
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60105-2020-11-25
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	2	0	4

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	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 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Yi Mu Cao*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *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	G134H1050821	62409 [†]	20
PhytoComm	Yi Mu Cao	G134H1050821	62410 [†]	20
PhytoComm	Yi Mu Cao	G134H1050822	62541 [†]	20
PhytoComm	Yi Mu Cao	G134H1050822	62542 [†]	20

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 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	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

- 850 Spektren von 13 *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 *Yi Mu Cao* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Yi Mu Cao* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	19 320
Typ B	0	80	0	9837
Typ C	3	0	7	847

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:

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem 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 % (> 99,9632 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9282 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,5736 % (> 98,9864 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Yi Mu Cao* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Huang Bo	11,66	—
Xu Duan	14,79	—
Qiang Huo	15,72	—
Gui Zhi	16,04	—
Nü Zhen Zi	16,89	—
Dan Zhu Ye	21,40	—
Cang Er Zi	21,57	—
Fu Zi	24,87	—
Rou Cong Rong	28,23	—
He Huan Pi	29,02	—
Gou Teng	29,03	—
Pu Gong Ying	31,96	—
Ku Shen	32,06	—
Sha Ren	32,41	—
Yin Chen Hao	33,01	—
Bai Hua She She Cao	33,35	—
Jiang Huang	34,09	—
Shen Qu	34,43	—
Wu Yao	34,44	—
Wu Zhu Yu	35,16	—
Jing Jie	35,54	—
Wu Wei Zi	36,06	—
Hu Zhang	36,11	—
Han Lian Cao	36,75	—
Xi Xian Cao	36,84	—
Gu Sui Bu	37,14	—
Shan Yao	37,58	—
Xin Yi	38,57	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gua Lou	38,63	—
Qing Pi	38,90	—
Ju Hua	39,42	—
Xia Ku Cao	41,06	—
Sang Ye	41,26	—
Gan Cao	41,62	—
Sang Ji Sheng	41,90	—
Sang Bai Pi	42,28	—
Bu Gu Zhi	42,80	—
Niu Bang Zi	43,05	—
Huang Lian	43,79	—
Qing Hao	43,84	—
Xiang Fu	43,86	—
Xian He Cao	44,59	—
Yu Jin	45,68	—
Tu Fu Ling	46,95	—
Zhi Shi	47,12	—
Chen Pi	47,91	—
Wu Mei	48,42	—
(Bai) Dou Kou	49,12	—
Du Zhong	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
62409	62409	0,00	14,75
62410	62410	0,00	14,26
62541	62541	0,00	11,73
62542	62542	0,00	11,66

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Yi Yi Ren
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60174-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 240 Spektren aus insgesamt 241 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9797 Spektren aus insgesamt 241 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	G078H1701522	3
Phytocomm	Yi Yi Ren	G078h1701323	1
PhytoComm	Yi Yi Ren	G078H1701323	6

- 846 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	11	233	7	19 229
Typ B	14	116	4	9783
Typ C	0	8	3	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 *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	99,9407 % (> 99,9222 %)	97,0833 % (> 95,8333 %)
Typ B	99,8734 % (> 99,8375 %)	96,6667 % (> 94,1667 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8249 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Yi Yi Ren* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fu Xiao Mai	2,08	—
Zhu Ru	3,61	—
Sheng Jiang	5,40	—
Rou Gui	6,48	—
Fu Ling	7,54	—
Gui Zhi	8,23	—
Di Gu Pi	8,30	—
Fu Shen	9,47	—
Ci Wu Jia	9,55	—
He Huan Pi	10,44	—
Ma Huang Gen	11,43	—
Tao Ren	12,20	—
Ji Li	12,70	—
Ban Xia (Jiang)	12,84	—
Shen Qu	13,39	—
Lian Zi	13,46	—
Bai Shao Yao	14,35	—
Bai Zi Ren	14,48	—
Gou Teng	14,51	—
Ling Zhi	14,88	—
Ji Xue Teng	14,90	—
Zhe Bei Mu	17,19	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Xian Pi	18,69	—
Huo Ma Ren	19,00	—
Tian Hua Fen	20,61	—
Gua Lou	20,99	—
Fo Shou	21,28	—
Tai Zi Shen	21,33	—
Ye Jiao Teng	21,75	—
Yuan Zhi	22,65	—
Yu Jin	23,00	—
Shan Yao	23,09	—
Pi Pa Ye	24,69	—
Tian Men Dong	24,89	—
Long Yan Rou	26,32	—
Chen Pi	26,67	—
Da Zao	27,13	—
Tu Fu Ling	27,27	—
Ren Dong Teng	27,99	—
Lian Qiao	29,22	—
Chuan Xiong	31,11	—
Dang Shen	31,65	—
Yan Hu Suo	32,45	—
Shan Yu Rou	34,66	—
Fu Zi	36,63	—
Dan Dou Chi	36,75	—
Jiao Gu Lan	37,36	—
San Qi	38,00	—
Dan Shen	38,29	—
Mao Dong Qing	38,75	—
Dang Gui Wei	39,79	—
Wu Wei Zi	39,90	—
Zhi Ke	40,24	—
Jin Yin Hua	40,32	—
Chai Hu	40,35	—
Mang Xiao	40,81	—
Zhi Mu	41,03	—
Yin Yang Huo	42,23	—
Huang Qin	42,36	—
Yu Zhu	44,14	—
Dang Gui	45,15	—
Hou Po	45,52	—
Suan Zao Ren	46,49	—
Cang Zhu	46,59	—
Che Qian Zi	46,67	—
Jie Geng	49,51	—
Hong Jing Tian	49,78	—

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
62097	62097	0,00	55,47
62676	62676	0,00	2,08
62280	62280	0,00	4,15
62675	62675	0,00	2,14
62279	62279	0,00	3,37
62098	62098	0,00	54,15

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Yin Chen Hao
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60163-2020-11-25
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	1	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	G034H1030721	62397	40	beim Lieferant
PhytoComm	Yin Chen Hao	G034H1030721	62398	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Yin Chen Hao*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *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	G034H1030721	62397 [†]	20
PhytoComm	Yin Chen Hao	G034H1030721	62398 [†]	20

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 855 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 518 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	0	80	0	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	3	0	2	852

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	100,0000 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,7209 % (> 99,1360 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz 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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Yin Chen Hao* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Nü Zhen Zi	10,79	—
Dan Zhu Ye	14,10	—
Jing Jie	15,62	—
Qiang Huo	18,05	—
Gou Teng	19,28	—
Pu Gong Ying	22,82	—
Sha Ren	24,14	—
Wu Zhu Yu	24,23	—
Sang Ji Sheng	24,29	—
Hong Jing Tian	25,45	—
Xian He Cao	27,84	—
Yi Mu Cao	27,92	—
Huang Bo	28,10	—
Sang Bai Pi	28,67	—
Gu Sui Bu	29,77	—
He Shou Wu	30,87	—
He Huan Pi	31,47	—
Wu Jia Pi	32,47	—
Yu Jin	33,24	—
Du Zhong	33,39	—
Bu Gu Zhi	33,51	—
Chen Pi	33,88	—
Gui Zhi	34,85	—
Zhi Shi	35,21	—
Jin Qian Cao	35,27	—
Fang Feng	36,54	—
Xu Duan	37,83	—
Fu Zi	39,35	—
Qing Hao	39,65	—
Wu Yao	40,09	—
Ge Gen	41,71	—
Sang Ye	42,45	—
Ku Shen	42,56	—
Xin Yi	44,49	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Hu Zhang	44,83	—
Ju Hua	45,79	—
Bai Hua She She Cao	46,49	—
Jiang Huang	46,86	—
Han Lian Cao	47,14	—
Xia Ku Cao	47,74	—
Cang Er Zi	49,99	—

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	10,79
62398	62398	0,00	11,20

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Yin Yang Huo
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60228-2020-11-25
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	1	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	G098HS241SH1	62683	40	beim Lieferant
PhytoComm	Yin Yang Huo	G098HS241SH1	62684	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Yin Yang Huo*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *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	G098HS241SH1	62683 [†]	20
PhytoComm	Yin Yang Huo	G098HS241SH1	62684 [†]	20

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	G098H114422	2

- 855 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 518 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	1	80	0	19 399
Typ B	0	39	1	9877
Typ C	0	0	2	855

Die Substanz/Substanzgruppe *Yin Yang Huo* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	99,9960 % (> 99,9777 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	97,5000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8302 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz 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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Yin Yang Huo* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Xian Pi	4,45	—
Mao Dong Qing	5,16	—
Hou Po	6,86	—
Ling Zhi	7,05	—
Dan Dou Chi	7,23	—
Yu Jin	7,59	—
Ye Jiao Teng	8,59	—
Che Qian Zi	8,85	—
Qiang Huo	9,49	—
Ren Dong Teng	11,56	—
Yuan Zhi	11,98	—
Yan Hu Suo	12,02	—
Tu Fu Ling	12,14	—
Shen Qu	12,49	—
Du Zhong	13,98	—
Lian Zi	14,57	—
Shan Yao	14,66	—
Chai Hu	15,50	—
Ji Xue Teng	15,59	—
Dan Shen	16,19	—
Pi Pa Ye	16,64	—
Zi Hua Di Ding	16,67	—
Ma Huang	17,51	—
Chuan Xiong	17,55	—
Mu Dan Pi	17,87	—
Ji Li	18,50	—
Ma Huang Gen	18,74	—
Rou Gui	19,02	—
Qing Pi	19,55	—
Jin Yin Hua	20,76	—
He Huan Pi	21,46	—
Hong Jing Tian	21,57	—
Jiao Gu Lan	21,88	—
Gou Teng	21,94	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Lian Qiao	22,12	—
Huang Lian	22,94	—
Bai Shao Yao	23,12	—
Chen Pi	23,14	—
Zhi Ke	23,45	—
Sheng Jiang	24,42	—
Fu Zi	24,58	—
Huo Ma Ren	24,99	—
Gui Zhi	26,08	—
Gua Lou	26,12	—
Di Gu Pi	26,22	—
Yi Yi Ren	26,96	—
Tian Hua Fen	28,31	—
Wu Wei Zi	28,49	—
Fu Ling	28,51	—
Cang Zhu	28,92	—
Huang Bai	29,18	—
Tao Ren	31,18	—
Zhe Bei Mu	31,29	—
Gou Qi Zi	31,81	—
Tai Zi Shen	33,92	—
Pu Gong Ying	34,53	—
Da Zao	34,65	—
Fu Shen	35,12	—
Ban Zhi Lian	35,80	—
Bai Zi Ren	35,84	—
Ban Xia (Jiang)	37,06	—
Long Yan Rou	37,39	—
Mang Xiao	38,26	—
Ci Wu Jia	38,33	—
Fo Shou	38,53	—
Fu Xiao Mai	39,06	—
Suan Zao Ren	39,23	—
Sang Zhi	39,31	—
Huang Qin	40,87	—
Yu Zhu	41,19	—
Chi Shao (Yao)	41,19	—
Jie Geng	41,29	—
Wang Bu Liu Xing	41,68	—
Tian Men Dong	42,99	—
San Qi	43,29	—
Zhu Ru	43,57	—
Dang Shen	43,69	—
Sang Ye	43,86	—
Chuang Mu Xiang	44,56	—
Dang Gui	44,58	—
Xi Xian Cao	44,72	—
Dang Gui Wei	44,98	—
Chuan Lian Zi	45,82	—
Shan Yu Rou	45,99	—
E Zhu	46,57	—
Cang Er Zi	46,95	—
Zi Su Zi	47,26	—
Jiang Huang	47,57	—
Bai Zhu	47,65	—
Bai Bian Dou	48,78	—
Bai Mao Gen	49,34	—

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
62684	62684	0,00	4,45
62683	62683	0,00	4,50

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Yu Jin
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60171-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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.
- 857 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 519 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	19 320
Typ B	1	80	0	9836
Typ C	0	0	0	857

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 % (> 99,9632 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	99,9947 % (> 99,9588 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8345 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Yu Jin* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ling Zhi	5,50	—
Mao Dong Qing	5,94	—
Yin Yang Huo	6,60	—
Hou Po	6,80	—
Qiang Huo	7,46	—
Du Zhong	8,32	—
Bai Xian Pi	8,41	—
Dan Dou Chi	9,69	—
Xian He Cao	9,70	—
Che Qian Zi	10,39	—
Wu Yao	10,98	—
Ye Jiao Teng	12,34	—
Ren Dong Teng	13,52	—
Yan Hu Suo	13,97	—
Chen Pi	14,09	—
Shen Qu	14,57	—
Shan Yao	14,86	—
Chai Hu	15,00	—
He Huan Pi	15,22	—
Sha Ren	15,44	—
Gui Zhi	15,56	—
Qing Pi	15,60	—
Zi Hua Di Ding	15,99	—
Dan Shen	16,17	—
Ji Li	16,80	—
Fu Zi	17,15	—
Mu Dan Pi	17,33	—
Pi Pa Ye	17,89	—
Jiao Gu Lan	17,97	—
Ji Xue Teng	18,75	—
Lian Zi	19,05	—
Jiang Huang	19,24	—
Yuan Zhi	19,37	—
He Shou Wu	19,54	—
Chuan Xiong	19,93	—
Hong Jing Tian	20,06	—
Lian Qiao	20,97	—
Gu Sui Bu	21,40	—
Ma Huang	22,11	—
Huang Lian	22,40	—
Zhi Ke	22,67	—
Fang Feng	22,91	—
(Bai) Dou Kou	23,24	—
Jin Yin Hua	23,54	—
Huang Bai	24,16	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sang Ji Sheng	25,11	—
Gou Teng	25,60	—
Tu Fu Ling	26,14	—
Wu Wei Zi	26,17	—
Bai Shao Yao	26,41	—
Sang Bai Pi	26,92	—
Di Gu Pi	27,45	—
Ma Huang Gen	27,64	—
Sheng Jiang	28,63	—
Yin Chen Hao	29,17	—
Huo Ma Ren	29,25	—
Mang Xiao	29,61	—
Rou Gui	29,97	—
Gua Lou	31,21	—
Tao Ren	31,95	—
Cang Zhu	32,34	—
Wu Zhu Yu	32,66	—
Tian Hua Fen	32,96	—
Nü Zhen Zi	33,06	—
Pu Gong Ying	33,17	—
Xiang Fu	33,20	—
Dan Zhu Ye	33,60	—
Yi Yi Ren	33,71	—
Zi Su Zi	34,04	—
Huang Bo	34,61	—
Xi Xian Cao	34,80	—
Tai Zi Shen	35,09	—
(Shi) Chang Pu	35,38	—
Bu Gu Zhi	35,60	—
Fu Ling	35,90	—
Gou Qi Zi	36,24	—
E Zhu	36,49	—
Zhe Bei Mu	36,58	—
Ge Gen	37,16	—
Suan Zao Ren	37,21	—
Sang Ye	37,36	—
Wang Bu Liu Xing	37,55	—
Ba Ji Tian	37,67	—
Hu Zhang	39,39	—
Ban Zhi Lian	39,42	—
Bai Zi Ren	40,13	—
Xu Duan	41,10	—
Du Huo	41,25	—
Shan Yu Rou	42,05	—
Ban Xia (Jiang)	42,69	—
Fu Shen	42,82	—
Xie Bai	42,83	—
Dang Gui	43,02	—
Ci Wu Jia	43,18	—
Ju Hua	43,40	—
Cang Er Zi	43,52	—
Sang Zhi	43,80	—
San Qi	43,94	—
Huang Qin	43,95	—
Bai Mao Gen	44,29	—
Da Zao	44,50	—
Yu Zhu	45,57	—
Chi Shao (Yao)	45,73	—
Ku Shen	45,81	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Wu Mei	45,95	—
Huang Qi	46,42	—
Yi Mu Cao	46,73	—
Xin Yi	46,73	—
Chuan Lian Zi	47,48	—
Zhu Ru	47,56	—
Zhi Shi	47,57	—
Fu Xiao Mai	47,78	—
Jie Geng	47,90	—
Niu Bang Zi	48,15	—
Chuang Mu Xiang	48,40	—
Bai Zhu	48,41	—
(Huai) Niu Xi	48,63	—
Dang Shen	48,64	—
Bai Bian Dou	49,65	—

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
62277	62277	0,00	5,50
62517	62517	0,00	9,70
62278	62278	0,00	5,86
62518	62518	0,00	10,06

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Yu Xing Cao
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60606-2020-11-25
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Yu Xing Cao; Houlttuyniae 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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	G124H1149423	2
Phytocomm	Yu Xing Cao	g124h1149222	1

- 852 Spektren von 13 *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 *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	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	0	0	5	852

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8263 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Yu Xing Cao* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
(Sheng) Di Huang	14,00	—
Wu Jia Pi	15,20	—
Sha Ren	28,06	—
Shu Di (Huang)	29,64	—
Jing Jie	30,23	—
Pu Gong Ying	31,52	—
Ai Ye	31,93	—
Sang Bai Pi	37,27	—
Dan Zhu Ye	37,61	—
Du Zhong	43,49	—
Guang Huo Xiang	44,20	—
Hua Shi	45,55	—
Jue Ming Zi	47,68	—
Qing Hao	50,77	—

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
62584	62584	0,00	14,00
62583	62583	0,00	14,38

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Yu Zhu
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60056-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *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

- 854 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 517 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	0	0	3	854

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8280 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz 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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Yu Zhu* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dang Gui Wei	8,02	—
Gua Lou	8,39	—
Chen Pi	8,78	—
Chuan Xiong	11,67	—
Dang Shen	12,66	—
Cang Zhu	13,16	—
Gou Qi Zi	13,24	—
Tai Zi Shen	13,74	—
Zhe Bei Mu	13,85	—
Yuan Zhi	14,35	—
Dang Gui	14,42	—
Bai Shao Yao	14,68	—
Pi Pa Ye	14,77	—
Long Yan Rou	15,45	—
San Qi	15,47	—
Ye Jiao Teng	16,73	—
Fo Shou	17,13	—
Di Gu Pi	17,86	—
Ren Dong Teng	18,03	—
Da Zao	18,33	—
Tao Ren	18,62	—
He Huan Pi	18,67	—
Shen Qu	18,74	—
Lian Zi	19,20	—
Zhi Ke	19,40	—
Lian Qiao	19,42	—
Ma Huang	19,43	—
Hong Jing Tian	20,46	—
Ci Wu Jia	20,81	—
Tian Men Dong	20,85	—
Bai Zi Ren	21,38	—
Chuang Mu Xiang	22,16	—
Ji Li	22,73	—
Gou Teng	22,76	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Shan Yao	22,76	—
Rou Gui	22,84	—
Jiao Gu Lan	23,56	—
Gui Zhi	23,84	—
Dan Shen	23,94	—
Jin Yin Hua	24,21	—
Shan Yu Rou	24,39	—
Sheng Jiang	24,49	—
Ji Xue Teng	24,52	—
Bai Xian Pi	24,80	—
Tu Fu Ling	24,95	—
Tian Hua Fen	25,50	—
Hou Po	25,66	—
Fu Zi	26,15	—
Jie Geng	26,92	—
Ling Zhi	27,43	—
Bai Zhu	27,50	—
Huo Ma Ren	27,84	—
Huang Qin	28,54	—
Yin Yang Huo	29,28	—
Gan Cao	30,10	—
Ban Xia (Jiang)	30,13	—
Dan Dou Chi	30,48	—
Suan Zao Ren	30,50	—
Wu Wei Zi	30,55	—
Fu Ling	30,65	—
Zhi Mu	30,65	—
Mu Dan Pi	30,67	—
Chai Hu	31,34	—
Mao Dong Qing	31,77	—
Fu Xiao Mai	32,01	—
Ma Huang Gen	32,96	—
Yan Hu Suo	33,81	—
Che Qian Zi	34,89	—
Zhu Ru	35,00	—
Mai Men Dong	35,14	—
Zi Hua Di Ding	35,90	—
Yi Yi Ren	36,12	—
Sang Zhi	36,23	—
Yu Jin	37,08	—
Fu Shen	37,10	—
Qiang Huo	38,76	—
Chi Shao (Yao)	40,29	—
Mang Xiao	42,75	—
Qing Pi	44,24	—
Huang Lian	46,29	—
Huang Qi	48,03	—
Cang Er Zi	48,53	—

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	8,02
62605	62605	0,00	8,39

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Yuan Zhi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60100-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 240 Spektren aus insgesamt 241 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9797 Spektren aus insgesamt 241 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 851 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 240
Typ B	4	118	2	9793
Typ C	1	2	4	850

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 % (> 99,9631 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	99,9684 % (> 99,9324 %)	98,3333 % (> 95,8333 %)
Typ C	99,9225 % (> 99,3354 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Yuan Zhi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Cang Zhu	4,82	—
Bai Shao Yao	5,11	—
Dang Shen	6,64	—
Lian Qiao	7,78	—
Suan Zao Ren	8,10	—
Chuan Xiong	8,69	—
(Huai) Niu Xi	9,01	—
Jiao Gu Lan	10,45	—
Shan Yao	11,01	—
Ji Li	11,44	—
Pi Pa Ye	12,09	—
Chen Pi	12,09	—
Ye Jiao Teng	12,12	—
Mao Dong Qing	12,57	—
Zhi Mu	12,86	—
Bai Zi Ren	12,96	—
Huang Qi	13,10	—
Gua Lou	13,17	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
San Qi	13,30	—
Gou Qi Zi	13,31	—
Di Gu Pi	13,62	—
Fo Shou	13,91	—
Jin Yin Hua	14,01	—
Tian Men Dong	14,44	—
He Huan Pi	16,18	—
Shan Yu Rou	16,25	—
Chuang Mu Xiang	16,57	—
Dang Gui Wei	16,69	—
Lian Zi	16,76	—
Shen Qu	17,16	—
Dan Shen	17,34	—
Mu Dan Pi	17,49	—
Bai Mao Gen	17,87	—
Fu Xiao Mai	17,99	—
Ling Zhi	18,18	—
Fu Zi	18,49	—
Huo Ma Ren	18,50	—
Ci Wu Jia	18,77	—
Rou Gui	19,23	—
Wu Wei Zi	19,23	—
Yu Zhu	19,37	—
Fu Ling	19,38	—
Chi Shao (Yao)	19,47	—
Hou Po	19,76	—
Sang Zhi	20,09	—
Zhe Bei Mu	20,20	—
Chai Hu	20,30	—
Ren Dong Teng	20,61	—
Dang Gui	21,76	—
Tu Fu Ling	21,87	—
Qing Pi	21,92	—
Jie Geng	22,07	—
Tian Hua Fen	22,08	—
Gui Zhi	22,10	—
Tai Zi Shen	22,22	—
Sheng Jiang	22,79	—
Da Zao	23,10	—
Xiang Fu	23,96	—
Hong Jing Tian	24,12	—
Ku Shen	24,40	—
Zhu Ru	24,48	—
Niu Bang Zi	24,56	—
Mai Men Dong	24,81	—
Tao Ren	24,91	—
Ban Xia (Jiang)	26,25	—
Dan Dou Chi	26,40	—
Zhi Ke	26,72	—
Bai Xian Pi	26,82	—
Gou Teng	27,72	—
Bai Zhu	27,89	—
Yan Hu Suo	27,98	—
Yi Yi Ren	28,00	—
Qiang Huo	28,71	—
Ji Xue Teng	28,79	—
Gan Cao	28,98	—
Cang Er Zi	29,02	—
Yin Yang Huo	29,30	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yu Jin	31,39	—
Che Qian Zi	31,87	—
Huang Qin	32,14	—
(Shi) Chang Pu	32,21	—
Long Yan Rou	32,84	—
Zi Hua Di Ding	33,03	—
Du Zhong	33,64	—
Qin Jiao	35,00	—
Du Huo	35,28	—
Lai Fu Zi	35,50	—
Ma Huang	36,67	—
Ma Huang Gen	36,98	—
Mang Xiao	37,20	—
Pu Gong Ying	39,05	—
Huang Lian	39,23	—
Sha Shen (Bei)	40,17	—
Fu Shen	40,91	—
Dong Gua Zi	41,20	—
Chuan Lian Zi	41,64	—
E Zhu	42,00	—
Fang Feng	42,00	—
Ju Hua	42,48	—
Hong Hua	42,83	—
Sang Ye	42,91	—
Huang Bai	43,19	—
Zi Su Zi	44,41	—
Yi Mu Cao	44,62	—
Wu Yao	46,50	—
Xie Bai	46,86	—
Ban Zhi Lian	48,63	—
Jiang Huang	49,24	—
(Bai) Dou Kou	49,67	—

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
62557	62557	0,00	5,11
62431	62431	0,00	4,82
62558	62558	0,00	5,42
62432	62432	0,00	5,25
62744	62744	0,00	9,21
62743	62743	0,00	9,01

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Zhe Bei Mu**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 25.11.2020
Berichtsnummer 50388-2020-11-25
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	1	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	G108HS138SG1	62687	40	beim Lieferant
PhytoComm	Zhe Bei Mu	G108HS138SG1	62688	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zhe Bei Mu*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zhe Bei Mu*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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	G108HS138SG1	62687 [†]	20
PhytoComm	Zhe Bei Mu	G108HS138SG1	62688 [†]	20

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 855 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 517 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang C](#) aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	19 400
Typ B	0	39	1	9877
Typ C	0	0	2	855

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	97,5000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8302 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz 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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Zhe Bei Mu* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tian Hua Fen	8,00	—
Bai Shao Yao	8,43	—
Pi Pa Ye	8,88	—
Tai Zi Shen	9,41	—
He Huan Pi	10,56	—
Di Gu Pi	10,95	—
Shan Yao	11,50	—
Bai Zi Ren	11,63	—
Ban Xia (Jiang)	12,05	—
Ye Jiao Teng	12,18	—
Lian Qiao	12,30	—
Gua Lou	13,06	—
Shen Qu	13,36	—
Ji Li	13,61	—
Tao Ren	14,25	—
Sheng Jiang	15,04	—
Ji Xue Teng	15,49	—
Yi Yi Ren	15,68	—
Huo Ma Ren	16,00	—
Fu Zi	16,40	—
Chuan Xiong	17,03	—
Zhu Ru	17,16	—
Ci Wu Jia	17,35	—
Jin Yin Hua	17,36	—
Gui Zhi	17,89	—
Yuan Zhi	18,01	—
Yan Hu Suo	18,32	—
Lian Zi	19,10	—
Fu Xiao Mai	20,38	—
Ling Zhi	20,98	—
Rou Gui	21,01	—
Gou Teng	21,13	—
Fu Ling	21,15	—
Ren Dong Teng	21,16	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dang Shen	21,71	—
Zhi Ke	22,17	—
Shan Yu Rou	22,60	—
Chen Pi	22,74	—
Fo Shou	22,77	—
Jiao Gu Lan	23,87	—
Hou Po	23,88	—
Bai Xian Pi	24,09	—
Huang Qin	24,34	—
Dang Gui Wei	24,52	—
Cang Zhu	24,76	—
Dang Gui	24,86	—
Yu Jin	25,21	—
Wu Wei Zi	25,36	—
Da Zao	25,84	—
Yu Zhu	26,20	—
San Qi	26,57	—
Ma Huang	29,13	—
Long Yan Rou	29,37	—
Che Qian Zi	29,50	—
Yin Yang Huo	30,80	—
Fu Shen	30,93	—
Zhi Mu	31,13	—
Tian Men Dong	31,42	—
Dan Shen	32,05	—
Tu Fu Ling	32,18	—
Ma Huang Gen	32,41	—
Dan Dou Chi	32,81	—
Chai Hu	35,29	—
Mu Dan Pi	36,14	—
Gou Qi Zi	36,94	—
Mao Dong Qing	37,01	—
Qiang Huo	39,23	—
Gan Cao	39,78	—
Huang Lian	40,59	—
Bai Zhu	40,69	—
Suan Zao Ren	41,86	—
Hong Jing Tian	41,92	—
Qing Pi	42,13	—
Sang Zhi	43,39	—
Mang Xiao	44,09	—
Chuang Mu Xiang	46,40	—
Chi Shao (Yao)	46,82	—
Jie Geng	46,84	—
Du Zhong	49,12	—

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
62687	62687	0,00	8,00
62688	62688	0,00	8,43

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Zhi Ke
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60158-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *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	G043H0921422	2
Phytocomm	Zhi Ke	G043H0921221	1

- 854 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 517 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 320
Typ B	0	80	0	9837
Typ C	1	0	3	853

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 % (> 99,9632 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9282 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,7674 % (> 99,1814 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Zhi Ke* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Jin Yin Hua	9,59	—
Ma Huang	13,12	—
Jiao Gu Lan	13,37	—
Lian Qiao	13,40	—
Hou Po	13,71	—
Zi Hua Di Ding	15,30	—
Wu Wei Zi	15,80	—
Yan Hu Suo	17,01	—
Shan Yu Rou	17,30	—
Bai Zhu	17,54	—
San Qi	18,45	—
Fu Zi	18,49	—
Cang Zhu	18,62	—
Pi Pa Ye	18,86	—
Hong Jing Tian	19,16	—
Dan Shen	19,70	—
Yin Yang Huo	19,91	—
Ye Jiao Teng	20,04	—
Gou Qi Zi	20,11	—
Zhe Bei Mu	20,43	—
Yu Zhu	20,43	—
Shan Yao	20,46	—
Qing Pi	20,47	—
Gua Lou	21,58	—
Chuang Mu Xiang	21,66	—
Dang Gui	22,56	—
Tai Zi Shen	22,90	—
Chuan Xiong	23,23	—
Mu Dan Pi	23,72	—
Qiang Huo	24,04	—
Chai Hu	24,17	—
Bai Shao Yao	24,20	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Huang Qin	24,38	—
Ren Dong Teng	24,70	—
He Huan Pi	24,92	—
Dang Shen	25,30	—
Gan Cao	25,84	—
Huang Lian	26,33	—
Huang Bai	26,62	—
Zhi Mu	26,79	—
Bai Zi Ren	27,51	—
Suan Zao Ren	28,01	—
Ji Li	28,93	—
Tian Hua Fen	29,43	—
Di Gu Pi	29,58	—
Sang Ye	29,70	—
Chen Pi	29,84	—
Tao Ren	30,26	—
Lian Zi	30,88	—
Yuan Zhi	30,98	—
Bai Xian Pi	31,64	—
Dang Gui Wei	31,94	—
Ji Xue Teng	32,29	—
Che Qian Zi	32,35	—
Hong Hua	33,17	—
Du Zhong	33,20	—
Mao Dong Qing	34,78	—
Dan Dou Chi	35,06	—
Chi Shao (Yao)	35,15	—
Cang Er Zi	35,55	—
Huo Ma Ren	38,18	—
Yu Jin	38,47	—
Gui Zhi	38,79	—
Sheng Jiang	38,83	—
Ci Wu Jia	39,76	—
Shen Qu	41,35	—
Yi Yi Ren	42,36	—
Gou Teng	42,39	—
Ling Zhi	43,07	—
Tu Fu Ling	43,79	—
Bai Mao Gen	43,85	—
Rou Gui	44,21	—
Wu Yao	44,83	—
Mang Xiao	46,99	—
Fu Ling	47,11	—
Long Yan Rou	48,40	—
Ban Zhi Lian	49,18	—
Pu Gong Ying	49,30	—
Wu Mei	49,61	—
Sang Zhi	49,95	—
Ban Xia (Jiang)	49,98	—
Fu Xiao Mai	50,19	—

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
62703	62703	0,00	13,40
62440	62440	0,00	9,59
62704	62704	0,00	13,52
62439	62439	0,00	10,58

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Zhi Mu**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 25.11.2020
Berichtsnummer 60196-2020-11-25
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	1	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	G019HS153SG1	62647	40	beim Lieferant
PhytoComm	Zhi Mu	G019HS153SG1	62648	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zhi Mu*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zhi 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	G019HS153SG1	62647†	20
PhytoComm	Zhi Mu	G019HS153SG1	62648†	20

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 856 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 518 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	80	0	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	0	0	1	856

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8367 %)	k.A. (k.A.)

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Zhi Mu* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yuan Zhi	9,23	—
Dang Shen	9,32	—
Bai Shao Yao	11,10	—
Shan Yu Rou	12,50	—
Chuan Xiong	12,65	—
Shan Yao	15,23	—
Pi Pa Ye	16,11	—
Chen Pi	17,56	—
San Qi	18,00	—
Cang Zhu	18,74	—
Tian Men Dong	19,86	—
Dang Gui Wei	20,34	—
Ye Jiao Teng	20,42	—
Di Gu Pi	20,52	—
Ji Li	21,85	—
Dang Gui	22,86	—
Fo Shou	22,87	—
Lian Zi	23,25	—
Lian Qiao	23,48	—
Mai Men Dong	24,06	—
Gou Qi Zi	24,44	—
Bai Zi Ren	24,98	—
Gua Lou	25,01	—
He Huan Pi	25,17	—
Fu Xiao Mai	25,22	—
Shen Qu	25,31	—
Jiao Gu Lan	25,70	—
Zhe Bei Mu	26,72	—
Suan Zao Ren	26,99	—
Ren Dong Teng	27,06	—
Yu Zhu	27,50	—
Zhi Ke	27,64	—
Jie Geng	28,19	—
Fu Ling	28,26	—
Rou Gui	28,45	—
Huo Ma Ren	28,78	—
Ci Wu Jia	28,85	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tai Zi Shen	29,25	—
Tian Hua Fen	29,27	—
Mu Dan Pi	29,29	—
Tu Fu Ling	29,32	—
Da Zao	29,96	—
Jin Yin Hua	30,29	—
Gui Zhi	30,84	—
Wu Wei Zi	31,23	—
Chuang Mu Xiang	31,38	—
Mao Dong Qing	31,68	—
Sheng Jiang	31,75	—
Ling Zhi	31,99	—
Hou Po	33,30	—
Zhu Ru	33,88	—
Yi Yi Ren	35,73	—
Gan Cao	35,93	—
Gou Teng	36,02	—
Tao Ren	36,17	—
Bai Zhu	36,54	—
Long Yan Rou	36,90	—
Ji Xue Teng	36,95	—
Huang Qin	37,56	—
Ban Xia (Jiang)	37,93	—
Fu Zi	37,97	—
Dan Shen	38,64	—
Bai Xian Pi	40,37	—
Che Qian Zi	43,35	—
Sang Zhi	44,53	—
Hong Jing Tian	45,60	—
Yin Yang Huo	46,24	—
Mang Xiao	46,32	—
Chai Hu	46,89	—
Yan Hu Suo	47,28	—
Dan Dou Chi	47,59	—
Ma Huang	47,66	—
Chi Shao (Yao)	48,71	—
Yu Jin	49,78	—
Ma Huang Gen	50,37	—

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
62647	62647	0,00	9,23
62648	62648	0,00	9,50

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Zhi Shi**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 25.11.2020
Berichtsnummer 60145-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 320 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9837 Spektren aus insgesamt 242 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in [Anhang B](#) aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 843 Spektren von 13 *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 *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	19 320
Typ B	0	80	0	9837
Typ C	0	1	13	843

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 % (> 99,9632 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9282 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Zhi Shi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Xia Ku Cao	10,84	—
Hu Zhang	14,12	—
Bai Hua She She Cao	19,29	—
Ge Gen	21,55	—
Han Lian Cao	25,89	—
Huang Bo	26,98	—
Sang Ye	27,04	—
Xin Yi	27,97	—
Yi Mu Cao	28,60	—
Qiang Huo	30,94	—
Dan Zhu Ye	35,62	—
Sang Ji Sheng	36,97	—
Gu Sui Bu	37,77	—
Xi Xian Cao	38,87	—
Jing Jie	38,89	—
Gou Teng	38,90	—
Xian He Cao	39,00	—
Huang Lian	39,40	—
Sha Ren	39,44	—
Rou Cong Rong	40,84	—
He Shou Wu	41,15	—
Nü Zhen Zi	41,51	—
He Huan Pi	41,99	—
Wu Zhu Yu	42,12	—
Sang Bai Pi	43,01	—
Jiang Huang	44,44	—
Fu Zi	44,54	—
Pu Gong Ying	44,55	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yin Chen Hao	47,53	—
Yu Jin	48,66	—
Xuan Shen	49,28	—
Shan Yao	49,50	—
Bu Gu Zhi	49,57	—

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
62390	62390	0,00	22,46
62655	62655	0,00	11,59
62656	62656	0,00	10,84
62389	62389	0,00	21,55

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Zhi Zi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60367-2020-11-25
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	1	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	G110H1137922	62733	40	beim Lieferant
PhytoComm	Zhi Zi	G110H1137922	62734	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zhi Zi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zhi Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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	G110H1137922	62733†	20
PhytoComm	Zhi Zi	G110H1137922	62734†	20

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 851 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	0	0	6	851

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8258 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Zhi Zi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ku Shen	22,48	—
Dong Gua Zi	23,83	—
Shen Qu	28,61	—
Shan Yao	32,06	—
Gui Zhi	36,61	—
Gua Lou	36,92	—
Cang Er Zi	37,41	—
Niu Bang Zi	37,65	—
Lian Qiao	37,67	—
Yi Mu Cao	39,43	—
Huang Bo	39,55	—
Wu Wei Zi	43,54	—
Mang Xiao	43,72	—
Bai Bian Dou	45,52	—
Di Gu Pi	45,58	—
Jiang Huang	46,17	—
Xie Bai	47,61	—
Jin Yin Hua	48,57	—
Wu Mei	49,04	—
Sang Zhi	49,72	—

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
62733	62733	0,00	22,48
62734	62734	0,00	23,17

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Zhu Ling**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 25.11.2020
Berichtsnummer 10002254-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 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 *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	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	0	0	5	852

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8263 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Zhu Ling* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Mang Xiao	17,60	—
Mai Ya	29,24	—
Sheng Jiang	30,25	—
E Zhu	30,92	—
Ji Li	32,92	—
San Qi	34,11	—
Sha Shen (Bei)	35,72	—
Jiang Huang	35,90	—
Bai He	36,38	—
(Bai) Dou Kou	36,44	—
Gui Zhi	37,15	—
Sha Ren	38,61	—
Xian He Cao	40,39	—
Sang Zhi	40,44	—
Long Dan (Cao)	40,46	—
Di Gu Pi	41,24	—
Jie Geng	42,14	—
Fu Ling	42,16	—
He Huan Pi	44,10	—
Yu Jin	47,37	—
Cang Er Zi	47,57	—
Du Huo	49,17	—
Shan Yao	50,56	—

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
62748	62748	0,00	17,60
62747	62747	0,00	17,66

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe **Zhu Ru**
Substanzklasse Granulate PhytoComm
Berichtsdatum 25.11.2020
Berichtsnummer 60241-2020-11-25
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	1	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	G047HS109SK1	62657	40	beim Lieferant
PhytoComm	Zhu Ru	G047HS109SK1	62658	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 30 254 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zhu Ru*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt [Kalibrierproben](#) aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zhu Ru*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. 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	G047HS109SK1	62657†	20
PhytoComm	Zhu Ru	G047HS109SK1	62658†	20

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	G047h625321	1
Phytocomm	Zhu Ru	G047H0625321	2
Phytocomm	Zhu Ru	g047h0625321	1
Phytocomm	Zhu Ru	G047H0625422	3
PhytoComm	Zhu Ru	G047H0625321	1

- 848 Spektren von 13 *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 *Zhu Ru* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Zhu Ru* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv/negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A/B/C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	76	4	19 400
Typ B	1	32	8	9876
Typ C	0	0	9	848

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:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9633 %)	95,0000 % (> 91,2500 %)
Typ B	99,9921 % (> 99,9563 %)	80,0000 % (> 72,5000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8251 %)	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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Zhu Ru* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yi Yi Ren	3,16	—
Fu Xiao Mai	4,62	—
Sheng Jiang	5,77	—
Di Gu Pi	6,96	—
He Huan Pi	7,69	—
Fu Ling	8,02	—
Ci Wu Jia	8,30	—
Gui Zhi	8,51	—
Ji Li	9,06	—
Bai Shao Yao	10,67	—
Shen Qu	11,85	—
Lian Zi	12,02	—
Ban Xia (Jiang)	12,04	—
Tao Ren	12,07	—
Bai Zi Ren	12,53	—
Rou Gui	13,58	—
Ling Zhi	13,66	—
Zhe Bei Mu	13,77	—
Gua Lou	16,05	—
Gou Teng	16,46	—
Huo Ma Ren	16,65	—
Tai Zi Shen	16,90	—
Tian Hua Fen	17,52	—
Bai Xian Pi	18,86	—
Yuan Zhi	19,32	—
Ye Jiao Teng	19,69	—
Shan Yao	19,96	—
Ji Xue Teng	20,53	—
Pi Pa Ye	20,56	—
Fo Shou	20,56	—
Tian Men Dong	21,62	—
Yu Jin	21,98	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Long Yan Rou	22,64	—
Chen Pi	22,82	—
Ma Huang Gen	22,90	—
Da Zao	23,36	—
Ren Dong Teng	23,75	—
Lian Qiao	24,26	—
Tu Fu Ling	25,43	—
Chuan Xiong	26,29	—
Fu Shen	26,92	—
Dang Shen	27,00	—
Yan Hu Suo	28,18	—
Shan Yu Rou	30,62	—
Fu Zi	30,82	—
Dang Gui Wei	32,19	—
Dan Shen	32,78	—
San Qi	32,78	—
Jiao Gu Lan	33,36	—
Dan Dou Chi	33,91	—
Mao Dong Qing	34,11	—
Jin Yin Hua	34,45	—
Wu Wei Zi	36,38	—
Zhi Ke	36,43	—
Yu Zhu	36,80	—
Zhi Mu	37,01	—
Huang Qin	37,06	—
Dang Gui	38,21	—
Yin Yang Huo	38,40	—
Chai Hu	38,45	—
Hou Po	38,50	—
Cang Zhu	40,03	—
Che Qian Zi	40,20	—
Mang Xiao	42,23	—
Suan Zao Ren	43,18	—
Ma Huang	44,83	—
Jie Geng	47,09	—
Qiang Huo	47,24	—
Bai Zhu	47,77	—
Hong Jing Tian	48,62	—
Huang Lian	49,41	—

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
62657	62657	0,00	3,24
62658	62658	0,00	3,16

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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Zi Hua Di Ding
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	50376-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

- 855 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 518 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	19 399
Typ B	1	39	1	9876
Typ C	0	0	2	855

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	99,9921 % (> 99,9737 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	99,9842 % (> 99,9484 %)	97,5000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8302 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz 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 (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Zi Hua Di Ding* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dan Shen	4,70	—
Mu Dan Pi	6,25	—
Qing Pi	7,04	—
Jiao Gu Lan	8,24	—
Hong Jing Tian	8,31	—
Hou Po	9,65	—
Jin Yin Hua	9,85	—
Qiang Huo	10,23	—
Huang Bai	10,30	—
Chai Hu	11,57	—
Yin Yang Huo	12,27	—
Zhi Ke	13,32	—
Ye Jiao Teng	14,28	—
Chuan Xiong	14,44	—
Ma Huang	14,56	—
Shan Yao	14,74	—
Wu Wei Zi	15,09	—
Mao Dong Qing	15,70	—
Pi Pa Ye	15,89	—
Yan Hu Suo	16,40	—
Yu Jin	16,82	—
Dan Dou Chi	16,98	—
Ren Dong Teng	17,32	—
Du Zhong	17,37	—
Huang Lian	17,84	—
Bai Xian Pi	18,08	—
Gua Lou	18,38	—
Bai Shao Yao	18,89	—
Fu Zi	19,29	—
Ji Li	19,76	—
Che Qian Zi	19,85	—
Gou Qi Zi	20,46	—
Cang Zhu	20,46	—
Sang Ye	20,84	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ji Xue Teng	20,97	—
Shan Yu Rou	21,23	—
Yuan Zhi	21,60	—
Bai Zhu	22,02	—
Lian Qiao	22,16	—
Shen Qu	23,08	—
Lian Zi	23,12	—
Di Gu Pi	23,60	—
He Huan Pi	24,14	—
Hong Hua	24,46	—
Ling Zhi	25,72	—
Cang Er Zi	27,05	—
Tu Fu Ling	27,65	—
Chen Pi	29,22	—
Gou Teng	29,34	—
Tao Ren	29,41	—
Pu Gong Ying	29,49	—
Chi Shao (Yao)	30,36	—
Gui Zhi	30,99	—
Huang Qin	31,04	—
Zhe Bei Mu	31,19	—
Suan Zao Ren	31,21	—
Huo Ma Ren	31,94	—
San Qi	32,54	—
Gan Cao	32,63	—
Tian Hua Fen	32,91	—
Rou Gui	33,01	—
Bai Zi Ren	33,70	—
Dang Shen	33,74	—
Dang Gui	34,59	—
Bai Mao Gen	34,98	—
Tai Zi Shen	35,04	—
Xi Xian Cao	35,71	—
Chuang Mu Xiang	36,07	—
Da Zao	36,15	—
Ma Huang Gen	36,82	—
Sheng Jiang	36,93	—
Sang Zhi	37,46	—
Long Yan Rou	37,58	—
Wu Mei	37,89	—
Yu Zhu	38,19	—
Ban Zhi Lian	38,53	—
Jie Geng	39,07	—
Fu Ling	39,40	—
Dang Gui Wei	40,09	—
Ci Wu Jia	40,37	—
Mang Xiao	41,30	—
Ban Xia (Jiang)	41,37	—
Jiang Huang	41,40	—
Wu Yao	42,97	—
Yi Yi Ren	45,65	—
Zhu Ru	46,46	—
Fu Shen	46,50	—
E Zhu	46,97	—
Yi Mu Cao	47,35	—
(Shi) Chang Pu	47,66	—
Niu Bang Zi	47,72	—
Nü Zhen Zi	48,08	—
Chuan Lian Zi	48,70	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zhi Mu	49,66	—

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
62627	62627	0,00	7,04
62628	62628	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 2.3-2020-05

Validierte Substanz/Substanzgruppe	Zi Su Zi
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	25.11.2020
Berichtsnummer	60133-2020-11-25
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 30 254 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.
- 19 400 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des [chemometrischen Modells](#) eingegangen sind, sind die Proben in [Anhang A](#) aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einfließen, sind mit einem [†] gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 9877 Spektren aus insgesamt 243 Chargen von 158 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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.
- 857 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 519 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 *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	19 400
Typ B	0	40	0	9877
Typ C	0	0	0	857

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 % (> 99,9633 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9285 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8345 %)	k.A. (k.A.)

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

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

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Zi Su Zi* in der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* auf. Bei *Mahalanobis-Abständen* M , die nicht dem Kriterium $M \geq 9$ genügen, wird die Abgrenzung angezweifelt. Es ist jedoch häufig möglich, die Substanzen, die das Hauptmodell nicht sicher trennen konnte, in einem Zweite-Stufe-Modell doch noch gegeneinander abzugrenzen.

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

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

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Cang Er Zi	9,13	—
San Qi	18,07	—
Bai Bian Dou	18,31	—
Xie Bai	19,86	—
Niu Bang Zi	22,88	—
Sang Zhi	23,43	—
Ji Li	23,85	—
Sha Shen (Bei)	24,13	—
Di Gu Pi	24,43	—
Jiang Huang	24,66	—
Xiang Fu	25,22	—
E Zhu	26,00	—
Wang Bu Liu Xing	26,33	—
Shan Yao	26,69	—
Tian Hua Fen	27,36	—
Jie Geng	28,18	—
Chen Pi	28,38	—
Yan Hu Suo	28,48	—
Mang Xiao	28,57	—
Sheng Jiang	28,98	—
Gua Lou	29,42	—
Chuan Lian Zi	29,60	—
Fang Feng	31,20	—
Sha Ren	31,67	—
(Huai) Niu Xi	31,89	—
Ba Ji Tian	32,01	—
(Bai) Dou Kou	32,04	—
(Shi) Chang Pu	32,55	—
Ku Shen	34,66	—
Qing Pi	34,91	—
Lai Fu Zi	35,00	—
Huang Qi	36,73	—
Dong Gua Zi	37,33	—
Dang Gui	37,87	—
Long Dan (Cao)	38,54	—
Du Huo	38,94	—
Gui Zhi	39,37	—
Qiang Huo	39,54	—
Yi Mu Cao	40,32	—
Yuan Zhi	40,44	—
Pu Gong Ying	41,40	—
Bai Zhu	42,19	—
Bai Mao Gen	43,10	—
Fu Zi	44,02	—
Bai Xian Pi	44,38	—

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Xian He Cao	44,69	—
Wu Yao	44,95	—
Fu Ling	45,15	—
Yu Jin	45,18	—
Mai Men Dong	45,24	—
He Huan Pi	45,32	—
Mai Ya	46,38	—
Huang Lian	47,03	—
Wu Wei Zi	47,29	—
Nü Zhen Zi	47,49	—
Jin Yin Hua	47,65	—
Huang Bo	48,12	—
Mu Dan Pi	48,31	—
Lian Zi	49,06	—
Tu Fu Ling	49,11	—
Wu Mei	50,01	—

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
62483	62483	0,00	9,13
62484	62484	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.

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 139 Chargen. Daran wurden 194 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	Fang Ji	G236H0727321	1
PhytoComm	Fang Ji	G236H0727123	1
Phytocomm	Fu Pen Zi	g213h1813122	1
Phytocomm	Gan Jiang	G252H1145221	1
Phytocomm	Gan Jiang	g252h01145221	1
Phytocomm	Gan Jiang	G252H1145421	1
Phytocomm	Gan Jiang	G252H1145521	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	Huang Jing	g196h1206121	1
Phytocomm	Huang Jing	G196H1206121	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
Phytocomm	Lu Gen	G189H2014221	1
Phytocomm	Lu Gen	G189H2014521	3
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 Bian Cao	G248H1085221	1
PhytoComm	Ma Chi Xian	G255F110310	1
Phytocomm	Mi Huan Jun	G510H0418221	1
Phytocomm	Mi Huan Jun	G510H0418422	1
Phytocomm	Mo Yao	G1690732222	1
PhytoComm	Mo Yao	G169H0732222	2
Phytocomm	Mu Gua	G063H0424521	4
PhytoComm	Mu Gua	G063H0424221	2
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	Ru Xiang	G174H0820231	1
Phytocomm	Ru Xiang	G174H0820421	3
Phytocomm	San Leng	g270h0311221	1
PhytoComm	San Leng	G270H0311221	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	She Gan	G048H1034422	1
Phytocomm	Sheng Ma	g068h04317121	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Sheng Ma	G068H0437421	2
PhytoComm	Suo Yang	G260H1831121	1
Phytocomm	Wei Ling Xian	G075H0943223	3
Phytocomm	Wei Ling Xian	g075h0943223	1
Phytocomm	Wei Ling Xian	G075H0943422	1
PhytoComm	Wei Ling Xian	G075H0943223	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	Ze Xie	g011h1605122	1
Phytocomm	Ze Xie	G011H1605521	6
Phytocomm	Ze Xie	G011H1605422	1
PhytoComm	Ze Xie	G011H1605122	1
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
PhytoComm	Zi Su Ye	G182HS2680P1	1
Phytocomm	Zi Wan	G038H1215321	2

Anhang D: Anforderungen an die Validierung

Um eine Einhaltung des gesicherten Standes der Wissenschaft zu gewährleisten, müssen die einzelnen Methoden zur Herstellung und Prüfung unter bestimmten Voraussetzungen validiert werden (vgl. § 34 Abs. 1 Nr. 3, § 35 Abs. 1 Nr. 4 und Abs. 4 Satz 1 Nr. 2 b, Abs. 6 Satz 3 *ApoBetrO*). Die *ApoBetrO* enthält in § 1 a Abs. 16 eine Legaldefinition:

„Validierung ist das Erbringen eines dokumentierten Nachweises, der mit hoher Sicherheit belegt, dass durch einen spezifischen Prozess oder ein Standardarbeitsverfahren ein Arzneimittel hergestellt und geprüft wird, das den vorher festgelegten Qualitätsmerkmalen entspricht.“

Durch eine Validierungsdokumentation lässt sich nachweisen, dass Methoden oder Geräte, welche nicht im Arzneibuch beschrieben sind, i. S. v. § 6 Abs. 1 Satz 3 *ApoBetrO* die gleichen Ergebnisse wie solche aus dem Arzneibuch erzielen. Bei den Anforderungen an die geforderte Validierung ist wiederum zu beachten, ob die jeweilige Prüfmethode bereits im Arzneibuch enthalten ist.

Die NIR-Spektroskopie als Prüfmethode im Allgemeinen muss nach der ausdrücklichen Regelung im *Ph. Eur. Abschnitt 1.1*, nicht validiert werden [3], da sie bereits im *Abschnitt 2.2.40* des *Ph. Eur.* als Anwendungsgebiet für die Identifikation von Ausgangsstoffen beschrieben ist.

Ein spezielles Validierungserfordernis besteht jedoch für die Referenzdatenbank. Mit dem vorliegenden Dokument wird dieser Anforderung entsprochen. Weitere Vorschriften oder Regelungen, wie dieser Nachweis erbracht werden muss, bestehen nicht. Gefordert ist, dass die Verfahren dieselben Ergebnisse wie die Methoden und Geräte des Arzneibuchs gewährleisten [17].

Die Durchführung von Identitätsprüfungen mit *Apo-Ident* ist somit auch dann möglich, wenn das Verfahren der NIR-Spektroskopie in der Arzneibuch-Monographie der Substanz zur Identitätsprüfung nicht angeordnet wird. Jede NIR-Analyse mit *Apo-Ident* weist mehrere, oft alle Molekülgruppen nach und ist daher mit einer Reihe einzelner gezielter chemischer Nachweise vergleichbar [4]. Damit ersetzt der Identitätsnachweis mit *Apo-Ident* die Prüfreihe der Monographie (mit zwei oder mehreren Kombinationen von Prüfungen).

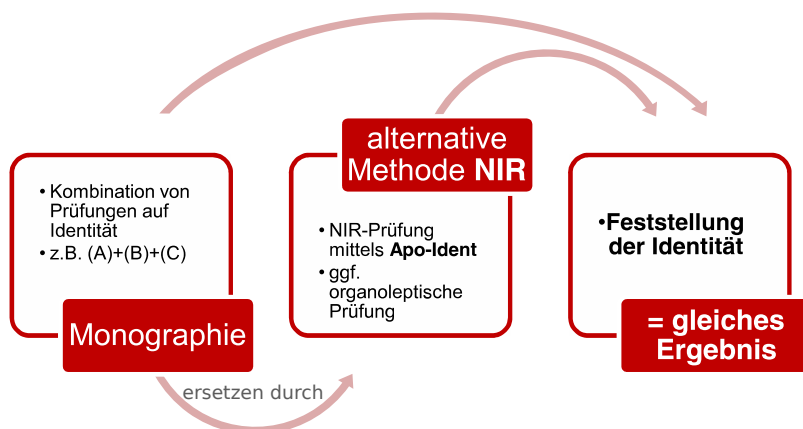


Abbildung 2: Die Kombination von Prüfungen der Monographie wird durch die alternative Methode NIR-Spektroskopie mittels *Apo-Ident* ersetzt. Dies ist zulässig, weil beide Prüfverfahren zur Feststellung der Identität des Ausgangsstoffes führen.

Mit der vorliegenden Validierungsdokumentation wird der Nachweis erbracht, dass mit *Apo-Ident* die gleichen Ergebnisse wie mit den Arzneibuch-Methoden, d.h. die Bestätigung der Identität des Ausgangsstoffes [2], erzielt werden.

Anhang E: Konformität von Apo-Ident mit dem Europäischen Arzneibuch

Laut *Ph. Eur. Abschnitt 2.2.40* ist NIR-Spektroskopie grundsätzlich geeignet für die: „Identifizierung von Wirkstoffen, Hilfsstoffen, Darreichungsformen, Zwischenprodukten der Herstellung, chemischen Ausgangsstoffen und Verpackungsmaterialien“ [3].

Dass *Apo-Ident* den weiteren Kriterien des Europäischen Arzneibuches unter den Überschriften des *Abschnitts 2.2.40*

- Apparatur
- Messmethoden
- Probenvorbereitung und Probenpräsentation
- Überprüfung der Funktionsfähigkeit des Geräts
- Identifizierung und Charakterisierung (qualitative Analyse)
- Quantitative Analyse
- Laufende Modellevaluierung
- Übertragen von Datenbanken
- Datenspeicherung

entspricht, kann anhand der Dokumentation der *HiperScan GmbH* „Erfüllung von 2.2.40 *Ph. Eur.* durch *Apo-Ident*“ [4] nachvollzogen werden.

Literatur

- [1] ABDA – BUNDESVEREINIGUNG DEUTSCHER APOTHEKERVERBÄNDE: Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung – ApBetrO), 2012
- [2] REIMANN, B. ; REGIERUNGSPRÄSIDIUM DARMSTADT: Hinweise zur ordnungsgemäßen Prüfung von Arzneimitteln und Ausgangsstoffen (§§ 6 und 11 *ApBetrO*), 2007
- [3] *Europäisches Arzneibuch, Grundwerk 2017*. 9. Ausgabe. Deutscher Apotheker Verlag (978-3-7692-6679-5)
- [4] HIPERSCAN GMBH: Erfüllung von 2.2.40 Ph. Eur. durch Apo-Ident, 2013
- [5] ARBEITSGEMEINSCHAFT DER PHARMAZIERÄTE DEUTSCHLANDS (APD): Resolution in Verbindung mit §§ 6 und 11 *ApBetrO* Verwendung eines Nah-Infrarot-Spektrometers (NIR) zur Identitätsprüfung, 16. 10. 2013, DAZ 48, November 2013
- [6] ARBEITSGEMEINSCHAFT DER PHARMAZIERÄTE DEUTSCHLANDS (APD): Resolution 2014, Arbeitsgemeinschaft der Pharmazieräte Deutschlands (APD), Oktober 2014
- [7] *DAC/NRF*. Govi-Verlag (978-3-7741-0044-2)
- [8] KESSLER, W.: *Multivariate Datenanalyse*. WILEY-VCH Verlag, 2007 (978-3-527-31262-7)
- [9] NÆS, T. ; ISAKSSON, T. ; FEARN, T. ; DAVIES, T.: *Multivariate Calibration and Classification*. NIR Publications, 2002 (978 0 9528666 2 6)
- [10] HANLEY, J. A. ; LIPPMAN-HAND, A.: If nothing goes wrong, is everything all right? In: *Journal of the American Medical Association* 249 (1983), S. 1743–1745
- [11] JOVANOVIĆ, B. D. ; LEVY, P. S.: A Look at the Rule of Three. In: *The American Statistician* 51 (1997), S. 137–139
- [12] BRONSTEIN, I. N. ; SEMENDJAJEW, K. A. ; MUSIOL, G. ; MÜHLIG, H.: *Taschenbuch der Mathematik*. 5. überarbeitete und erweiterte Auflage. Verlag Harri Deutsch, 2000 (3-8171-2015-2)
- [13] MAHALANOBIS, P.: On the generalized distance in statistics. In: *Proc. Nat. Inst. Sci. India (Calcutta)* 2 (1936), S. 49–55
- [14] YAMBOR, B. ; DRAPER, W. ; BEVERIDGE, R.: Analyzing PCA-based face recognition algorithms: Eigenvector selection and distance measures. In: *Second Workshop Empirical Evaluation in Computer Vision* (2000)
- [15] HIPERSCAN GMBH: Identifikationsmethodik Apo-Ident, 2012
- [16] HIPERSCAN GMBH: Datenvorbehandlung des Identifikationssystems Apo-Ident, 2012
- [17] CYRAN ; ROTA: Apothekenbetriebsordnung, Kommentar § 6 Rn. 10, 2010

Index

- (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, [307](#)
- Acanthopanax (senticosi) radix, *siehe* Ci Wu Jia, [187](#)
Acanthopanax cortex, *siehe* Wu Jia Pi, [789](#)
Acanthopanax cortex radices, *siehe* Wu Jia Pi, [789](#)
Achyranthis bidentatae radix, *siehe* (Huai) Niu Xi, [27](#)
Aconiti lateralis radix praeparata, *siehe* Fu Zi, [307](#)
Aconiti radix lateralis praep., *siehe* Fu Zi, [307](#)
Acori graminei rhizoma, *siehe* (Shi) Chang Pu, [45](#)
Acori rhizoma, *siehe* (Shi) Chang Pu, [45](#)
Agrimoniae herba, *siehe* Xian He Cao, [831](#)
Ai Ye, [51](#)
Albiziae cortex, *siehe* He Huan Pi, [371](#)
Albiziae julibrissini cortex, *siehe* He Huan Pi, [371](#)
Allii bulbosus, *siehe* Xie Bai, [843](#)
Allii macrostemonis bulbosus, *siehe* Xie Bai, [843](#)
Amomi cardamomi fructus, *siehe* (Bai) Dou Kou, [21](#)
Amomi rotundi fructus, *siehe* (Bai) Dou Kou, [21](#)
Amomi villosi fructus, *siehe* Sha Ren, [695](#)
Anemarrhenae radix, *siehe* Zhi Mu, [943](#)
Anemarrhenae rhizoma, *siehe* Zhi Mu, [943](#)
Angelicae pubescentis radix, *siehe* Du Huo, [257](#)
Angelicae sinensis radix, *siehe* Dang Gui, [221](#)
Angelicae sinensis radix extremities, *siehe* Dang Gui Wei, [227](#)
Arctii fructus, *siehe* Niu Bang Zi, [597](#)
Arctii lappae fructus, *siehe* Niu Bang Zi, [597](#)
Armeniacae amarum semen, *siehe* (Ku) Xing Ren, [33](#)
Artemisiae apiacae herba, *siehe* Qing Hao, [635](#)
Artemisiae argyi folium, *siehe* Ai Ye, [51](#)
Artemisiae scopariae herba, *siehe* Yin Chen Hao, [893](#)
Asparagi cochinchinensis radix, *siehe* Tian Men Dong, [765](#)
Astragali membranacei radix, *siehe* Huang Qi, [429](#)
Atractylodis macrocephalae rhizoma, *siehe* Bai Zhu, [99](#)
Atractylodis rhizoma, *siehe* Cang Zhu, [137](#)
Aurantii fructus immaturus, *siehe* Zhi Shi, [949](#)
Ba Ji Tian, [57](#)
Bai Bian Dou, [63](#)
Bai He, [69](#)
Bai Hua She She Cao, [75](#)
Bai Mao Gen, [81](#)
Bai Shao Yao, [87](#)
Bai Xian Pi, [93](#)
Bai Zhu, [99](#)
Bai Zi Ren, [107](#)
Bambusae in taeniae caulis, *siehe* Zhu Ru, [967](#)
Ban Xia (Jiang), [113](#)
Ban Zhi Lian, [119](#)
Benincasae hispidae semen, *siehe* Dong Gua Zi, [251](#)
Biotae orientalis semen, *siehe* Bai Zi Ren, [107](#)
Bu Gu Zhi, [125](#)
Bupleuri radix, *siehe* Chai Hu, [143](#)
Cang Er Zi, [131](#)
Cang Zhu, [137](#)
Cannabis semen, *siehe* Huo Ma Ren, [441](#)
Carthami flos, *siehe* Hong Hua, [383](#)
Cassiae torae semen, *siehe* Jue Ming Zi, [503](#)
Chai Hu, [143](#)
Chang Pu, *siehe* (Shi) Chang Pu, [45](#)
Che Qian Zi, [149](#)
Chen Pi, [155](#)
Chi Shao (Yao), [163](#)
Chrysanthemi flos, *siehe* Ju Hua, [497](#)
Chuan Lian Zi, [169](#)
Chuan Xiong, [175](#)
Chuang Mu Xiang, [181](#)
Ci Wu Jia, [187](#)
Cinnamomi cassiae cortex, *siehe* Rou Gui, [659](#)
Cinnamomi cassiae ramulus, *siehe* Gui Zhi, [359](#)
Cistanche herba, *siehe* Rou Cong Rong, [653](#)
Citri aurantii fructus, *siehe* Zhi Ke, [937](#)
Citri reticulatae pericarpium, *siehe* Chen Pi, [155](#)
Citri reticulatae viride pericarpium, *siehe* Qing Pi, [641](#)
Citri sarcodactylis fructus, *siehe* Fo Shou, [283](#)
Codonopsis pilosulae radix, *siehe* Dang Shen, [233](#)
Coicis semen, *siehe* Yi Yi Ren, [887](#)
Coptidis rhizoma, *siehe* Huang Lian, [423](#)

Corni officinalis fructus, *siehe* Shan Yu Rou, 713

Corydalis rhizoma, *siehe* Yan Hu Suo, 867

Curcumae longae rhizoma, *siehe* Jiang Huang, 461

Curcumae tuber, *siehe* Yu Jin, 905

Curcumae zedoariae rhizoma, *siehe* E Zhu, 271

Cuscutae semen, *siehe* Tu Si Zi, 777

Cyperi rotundi rhizoma, *siehe* Xiang Fu, 837

Da Huang, 193

Da Zao, 197

Dan Dou Chi, 203

Dan Shen, 209

Dan Zhu Ye, 215

Dang Gui, 221

Dang Gui Wei, 227

Dang Shen, 233

Di Fu Zi, 239

Di Gu Pi, 243

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, 707

Dipsaci radix, *siehe* Xu Duan, 855

Dolichoris lablab semen, *siehe* Bai Bian Dou, 63

Dong Gua Zi, 251

Dou Kou, *siehe* (Bai) Dou Kou, 21

Drynariae rhizoma, *siehe* Gu Sui Bu, 339

Du Huo, 257

Du Zhong, 263

E Zhu, 271

Ecliptae prostratae herba, *siehe* Han Lian Cao, 365

Eleutherococci radix, *siehe* Ci Wu Jia, 187

Ephedrae herba, *siehe* Ma Huang, 551

Ephedrae radix, *siehe* Ma Huang Gen, 557

Epimedii herba, *siehe* Yin Yang Huo, 899

Eriobotryae japonicae folium, *siehe* Pi Pa Ye, 609

Eucommiae ulmoidis cortex, *siehe* Du Zhong, 263

Euphoriae longanae arillus, *siehe* Long Yan Rou, 545

Evodiae rutecarpae fructus, *siehe* Wu Zhu Yu, 813

Fang Feng, 277

Fo Shou, 283

Forsythiae fructus, *siehe* Lian Qiao, 521

Forsythiae suspensae fructus, *siehe* Lian Qiao, 521

Fritillariae thunbergii bulbus, *siehe* Zhe Bei Mu, 931

Fu Ling, 289

Fu Shen, 295

Fu Xiao Mai, 301

Fu Zi, 307

Gan Cao, 315

Ganoderma, *siehe* Ling Zhi, 533

Gardeniae fructus, *siehe* Zhi Zi, 955

Ge Gen, 321

Gentianae longdancao radix, *siehe* Long Dan (Cao), 539

Gentianae macrophyllae radix, *siehe* Qin Jiao, 629

Gentianae scabrae radix, *siehe* Long Dan (Cao), 539

Glehniae radix, *siehe* Sha Shen (Bei), 701

Glycyrrhizae radix, *siehe* Gan Cao, 315

Gou Qi Zi, 327

Gou Teng, 333

Gu Sui Bu, 339

Gua Lou, 345

Guang Huo Xiang, 353

Gui Zhi, 359

Gynostemma herba, *siehe* Jiao Gu Lan, 467

Gypsum fibrosum, *siehe* Shi Gao, 731

Han Lian Cao, 365

He Huan Pi, 371

He Shou Wu, 377

Hedyotidis (diffusae) herba, *siehe* Bai Hua She She Cao, 75

Hong Hua, 383

Hong Jing Tian, 389

Hordei vulgaris fructus germinatus, *siehe* Mai Ya, 569

Hou Po, 395

Houttuyniae herba, *siehe* Yu Xing Cao, 911

Hu Zhang, 401

Hua Shi, 407

Huai Niu Xi, *siehe* (Huai) Niu Xi, 27

Huang Bai, 411

Huang Bo, 417

Huang Lian, 423

Huang Qi, 429

Huang Qin, 435

Huo Ma Ren, 441

Illicis pubescendis radix, *siehe* Mao Dong Qing, 583

Imperatae cylindrica rhizoma, *siehe* Bai Mao Gen, 81

Ji Li, 447

Ji Xue Teng, 455

Jiang Huang, 461

Jiao Gu Lan, 467

- Jie Geng, [473](#)
 Jin Qian Cao, [479](#)
 Jin Yin Hua, [485](#)
 Jing Jie, [491](#)
 Ju Hua, [497](#)
 Jue Ming Zi, [503](#)

 Kochiae scopariae fructus, *siehe* Di Fu Zi, [239](#)
 Ku Shen, [509](#)
 Ku Xing Ren, *siehe* (Ku) Xing Ren, [33](#)

 Lai Fu Zi, [515](#)
 Leonuri heterophylli herba, *siehe* Yi Mu Cao, [881](#)
 Lian Qiao, [521](#)
 Lian Zi, [527](#)
 Ligustici chuanxiong rhizoma, *siehe* Chuan Xiong, [175](#)
 Ligustici wallichii radix, *siehe* Chuan Xiong, [175](#)
 Ligustri lucidi fructus, *siehe* Nü Zhen Zi, [603](#)
 Lili bulbis, *siehe* Bai He, [69](#)
 Linderae radix, *siehe* Wu Yao, [807](#)
 Ling Zhi, [533](#)
 Long Dan, *siehe* Long Dan (Cao), [539](#)
 Long Dan (Cao), [539](#)
 Long Dan Cao, *siehe* Long Dan (Cao), [539](#)
 Long Yan Rou, [545](#)
 Longan Arillus, *siehe* Long Yan Rou, [545](#)
 Lonicerae japonicae caulis, *siehe* Ren Dong Teng, [647](#)
 Lonicerae japonicae flos, *siehe* Jin Yin Hua, [485](#)
 Lophatheri gracilis herba, *siehe* Dan Zhu Ye, [215](#)
 Lycii chinensis fructus, *siehe* Gou Qi Zi, [327](#)
 Lycii chinensis radices cortex, *siehe* Di Gu Pi, [243](#)
 Lysimachiae herba, *siehe* Jin Qian Cao, [479](#)

 Ma Huang, [551](#)
 Ma Huang Gen, [557](#)
 Magnoliae flos, *siehe* Xin Yi, [849](#)
 Magnoliae officinalis cortex, *siehe* Hou Po, [395](#)
 Mai Men Dong, [563](#)
 Mai Ya, [569](#)
 Man Jing Zi, [575](#)
 Mang Xiao, [579](#)
 Mao Dong Qing, [583](#)
 Massa fermentata medicinalis, *siehe* Shen Qu, [719](#)
 Meliae toosendan fructus, *siehe* Chuan Lian Zi, [169](#)
 Mirabilitum, *siehe* Mang Xiao, [579](#)
 Mori albae ramulus, *siehe* Sang Zhi, [689](#)
 Mori albi folium, *siehe* Sang Ye, [683](#)
 Mori cortex, *siehe* Sang Bai Pi, [671](#)

 Morindae officinalis radix, *siehe* Ba Ji Tian, [57](#)
 Moutan cortex radices, *siehe* Mu Dan Pi, [589](#)
 Mu Dan Pi, [589](#)

 Nü Zhen Zi, [603](#)
 Natrii sulfas, *siehe* Mang Xiao, [579](#)
 Nelumbinis semen, *siehe* Lian Zi, [527](#)
 Niu Bang Zi, [597](#)
 Niu Xi, *siehe* (Huai) Niu Xi, [27](#)
 Notoginseng radix, *siehe* San Qi, [665](#)
 Notopterygii rhizoma et radix, *siehe* Qiang Huo, [621](#)
 Nu Zhen Zi, *siehe* Nü Zhen Zi, [603](#)

 Oldenlandiae diffusae herba, *siehe* Bai Hua She She Cao, [75](#)
 Ophiopogonis radix, *siehe* Mai Men Dong, [563](#)

 Paeoniae lactiflorae albus radix, *siehe* Bai Shao Yao, [87](#)
 Paeoniae radix rubra, *siehe* Chi Shao (Yao), [163](#)
 Perillae fructus, *siehe* Zi Su Zi, [979](#)
 Persicae semen, *siehe* Tao Ren, [753](#)
 Phellodendri chinensis cortex, *siehe* Huang Bai, [411](#)
 Phellodendri cortex chinensis, *siehe* Huang Bo, [417](#)
 Pi Pa Ye, [609](#)
 Pinelliae rhizoma praeparatum cum zingibere, *siehe* Ban Xia (Jiang), [113](#)
 Plantaginis semen, *siehe* Che Qian Zi, [149](#)
 Platycladi semen, *siehe* Bai Zi Ren, [107](#)
 Platycodi grandiflori radix, *siehe* Jie Geng, [473](#)
 Pogostemonis herba, *siehe* Guang Huo Xiang, [353](#)
 Polygalae radix, *siehe* Yuan Zhi, [923](#)
 Polygonati odorati rhizoma, *siehe* Yu Zhu, [917](#)
 Polygoni cuspidati rhizoma et radix, *siehe* Hu Zhang, [401](#)
 Polygoni multiflori caulis, *siehe* Ye Jiao Teng, [875](#)
 Polygoni multiflori radix, *siehe* He Shou Wu, [377](#)
 Polypori umbellati sclerotium, *siehe* Zhu Ling, [961](#)
 Poriae cocos sclerotium, *siehe* Fu Ling, [289](#)
 Poriae cocos sclerotium paradicis, *siehe* Fu Shen, [295](#)
 Prunellae vulgaris spica, *siehe* Xia Ku Cao, [825](#)
 Pruni mume fructus, *siehe* Wu Mei, [795](#)
 Pseudoginseng radix, *siehe* San Qi, [665](#)

- Pseudostellariae heterophyllae radix, *siehe* Tai Zi Shen, [747](#)
Psoraleae corylifoliae fructus, *siehe* Bu Gu Zhi, [125](#)
Pu Gong Ying, [615](#)
Puerariae radix, *siehe* Ge Gen, [321](#)
- Qiang Huo, [621](#)
Qin Jiao, [629](#)
Qing Hao, [635](#)
Qing Pi, [641](#)
- Raphani sativi semen, *siehe* Lai Fu Zi, [515](#)
Rehmanniae praeparata radix, *siehe* Shu Di (Huang), [735](#)
Rehmanniae radix, *siehe* (Sheng) Di Huang, [39](#)
Rehmanniae radix praep., *siehe* Shu Di (Huang), [735](#)
Rehmanniae viridae radix, *siehe* (Sheng) Di Huang, [39](#)
Ren Dong Teng, [647](#)
Rhei radix et rhizoma, *siehe* Da Huang, [193](#)
Rhodiola crenulata radix, *siehe* Hong Jing Tian, [389](#)
Rou Cong Rong, [653](#)
Rou Gui, [659](#)
- Salviae miltiorrhizae radix, *siehe* Dan Shen, [209](#)
San Qi, [665](#)
Sang Bai Pi, [671](#)
Sang Ji Sheng, [677](#)
Sang Ye, [683](#)
Sang Zhi, [689](#)
Saposhnikovia radix, *siehe* Fang Feng, [277](#)
Schisandrae chinensis fructus, *siehe* Wu Wei Zi, [801](#)
Schizonepetae tenuifoliae herba, *siehe* Jing Jie, [491](#)
Scrophulariae ningpoensis radix, *siehe* Xuan Shen, [861](#)
Scutellariae baicalensis radix, *siehe* Huang Qin, [435](#)
Scutellariae barbatae herba, *siehe* Ban Zhi Lian, [119](#)
Sha Ren, [695](#)
Sha Shen (Bei), [701](#)
Shan Yao, [707](#)
Shan Yu Rou, [713](#)
Shan Zhu Yu, *siehe* Shan Yu Rou, [713](#)
Shen Qu, [719](#)
Sheng Di Huang, *siehe* (Sheng) Di Huang, [39](#)
Sheng Jiang, [725](#)
Shi Gao, [731](#)
Shou Di Huang, *siehe* Shu Di (Huang), [735](#)
Shu Di (Huang), [735](#)
Shu Di Huang, *siehe* Shu Di (Huang), [735](#)
- Siegesbeckiae herba, *siehe* Xi Xian Cao, [819](#)
Smilacis glabrae rhizoma, *siehe* Tu Fu Ling, [771](#)
Sojae semen praeparatum, *siehe* Dan Dou Chi, [203](#)
Sophorae flavescentis radix, *siehe* Ku Shen, [509](#)
Spatholobi caulis, *siehe* Ji Xue Teng, [455](#)
Suan Zao Ren, [741](#)
- Tai Zi Shen, [747](#)
Talcum, *siehe* Hua Shi, [407](#)
Tao Ren, [753](#)
Taraxaci mongolici herba cum radice, *siehe* Pu Gong Ying, [615](#)
Taxilli herba, *siehe* Sang Ji Sheng, [677](#)
Tian Hua Fen, [759](#)
Tian Men Dong, [765](#)
Tribuli terrestris fructus, *siehe* Ji Li, [447](#)
Trichosanthis fructus, *siehe* Gua Lou, [345](#)
Trichosanthis radix, *siehe* Tian Hua Fen, [759](#)
Tritici aestivi semen levis, *siehe* Fu Xiao Mai, [301](#)
Tu Fu Ling, [771](#)
Tu Huo, *siehe* Du Huo, [257](#)
Tu Si Zi, [777](#)
- Uncariae ramulus cum uncis, *siehe* Gou Teng, [333](#)
- Vaccariae semen, *siehe* Wang Bu Liu Xing, [783](#)
Viola herba, *siehe* Zi Hua Di Ding, [973](#)
Viticis fructus, *siehe* Man Jing Zi, [575](#)
Vladimirae radix, *siehe* Chuang Mu Xiang, [181](#)
- Wang Bu Liu Xing, [783](#)
Wu Jia Pi, [789](#)
Wu Mei, [795](#)
Wu Wei Zi, [801](#)
Wu Yao, [807](#)
Wu Zhu Yu, [813](#)
- Xanthii fructus, *siehe* Cang Er Zi, [131](#)
Xi Xian Cao, [819](#)
Xia Ku Cao, [825](#)
Xian He Cao, [831](#)
Xian He Gao, *siehe* Xian He Cao, [831](#)
Xiang Fu, [837](#)
Xie Bai, [843](#)
Xin Yi, [849](#)
Xing Ren, *siehe* (Ku) Xing Ren, [33](#)
Xu Duan, [855](#)
Xuan Shen, [861](#)
- Yan Hu Suo, [867](#)
Ye Jiao Teng, [875](#)
Yi Mu Cao, [881](#)
Yi Yi Ren, [887](#)

Yin Chen Hao, [893](#)

Yin Yang Huo, [899](#)

Yu Jin, [905](#)

Yu Xing Cao, [911](#)

Yu Zhu, [917](#)

Yuan Zhi, [923](#)

Zhe Bei Mu, [931](#)

Zhi Ke, [937](#)

Zhi Mu, [943](#)

Zhi Qiao, *siehe* Zhi Ke, [937](#)

Zhi Shi, [949](#)

Zhi Zi, [955](#)

Zhu Ling, [961](#)

Zhu Ru, [967](#)

Zi Hua Di Ding, [973](#)

Zi Su Zi, [979](#)

Zingiberis rhizoma recens, *siehe* Sheng Jiang,
[725](#)

Zizyphi jujubae fructus, *siehe* Da Zao, [197](#)

Zizyphi spinosae semen, *siehe* Suan Zao Ren,
[741](#)