Validierungsdokumentation
Granulate PhytoComm

HiperScan GmbH

15. Februar 2022

Validierungsdokumentation der Chemometrie-Datenbank des Nahinfrarot-Spektrometers *Apo-Ident*.
Berichtsnummer: **56-2.4-2022-01**
info@hiperscan.com, www.hiperscan.com

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 *Apo-Ident* . . . 13
- Fazit . . . 13

Begriffserklärung **15**

Zusammenfassung **19**
- Validierproben . . . 19
- Ergebnis der Validierung . . . 19

Validierungsberichte **21**
- (Bai) Dou Kou . . . 21
- (Fen) Bi Xie . . . 27
- (Huai) Niu Xi . . . 33
- (Ku) Xing Ren . . . 39
- (Sheng) Di Huang . . . 45
- (Shi) Chang Pu . . . 51
- Ba Ji Tian . . . 57
- Bai He . . . 63
- Bai Hua She She Cao . . . 69
- Bai Jiang Cao . . . 75
- Bai Shao Yao . . . 81
- Bai Xian Pi . . . 87
- Bai Zhi . . . 93
- Bai Zhu . . . 99
- Bai Zi Ren . . . 105
- Ban Lan Gen . . . 111
- Ban Xia (Jiang) . . . 117
- Ban Zhi Lian . . . 123
- Bing Lang . . . 129
- Bo He . . . 135
- Bu Gu Zhi . . . 141
- Cang Er Zi . . . 147
- Cang Zhu . . . 153
- Ce Bai Ye . . . 159
- Chai Hu . . . 165
- Che Qian Zi . . . 171
- Chen Pi . . . 177
- Chi Shao (Yao) . . . 185
- Chuan Lian Zi . . . 191
- Chuan Mu Tong . . . 197
- Chuan Niu Xi . . . 203
- Chuan Xiong . . . 209
- Chuang Mu Xiang . . . 215
- Ci Wu Jia . . . 221
- Da Huang . . . 227
- Da Zao . . . 231
- Dan Dou Chi . . . 237
- Dan Shen . . . 243
- Dan Zhu Ye . . . 249
- Dang Gui . . . 255

Dang Gui Wei . . . 263
Di Fu Zi . . . 269
Di Gu Pi . . . 273
Ding Xiang . . . 281
Dong Gua Zi . . . 287
Du Huo . . . 293
Du Zhong . . . 299
E Zhu . . . 307
Fang Feng . . . 313
Fo Shou . . . 319
Fu Ling . . . 325
Fu Pen Zi . . . 331
Fu Shen . . . 337
Fu Xiao Mai . . . 343
Fu Zi . . . 349
Gan Cao . . . 355
Gan Jiang . . . 363
Ge Gen . . . 369
Gou Qi Zi . . . 375
Gou Teng . . . 381
Gu Sui Bu . . . 387
Gua Lou . . . 395
Guang Huo Xiang . . . 403
Gui Zhi . . . 409
Han Lian Cao . . . 415
He Huan Pi . . . 421
He Shou Wu . . . 429
Hong Hua . . . 435
Hong Jing Tian . . . 441
Hou Po . . . 449
Hu Zhang . . . 455
Hua Shi . . . 461
Huang Bai . . . 467
Huang Lian . . . 473
Huang Qi . . . 479
Huang Qin . . . 485
Huo Ma Ren . . . 491
Ji Li . . . 497
Ji Xue Teng . . . 505
Jiang Huang . . . 511
Jiao Gu Lan . . . 517
Jie Geng . . . 523
Jin Qian Cao . . . 531
Jin Yin Hua . . . 537
Jing Jie . . . 543
Jiu Da Huang . . . 551
Ju Hua . . . 555
Jue Ming Zi . . . 561
Ku Shen . . . 567
Lai Fu Zi . . . 575
Lian Qiao . . . 581
Lian Zi . . . 589
Ling Zhi . . . 595
Long Dan (Cao) . . . 601
Long Yan Rou . . . 607
Lu Gen . . . 613
Ma Huang . . . 619

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Ma Huang Gen . . . 625
Mai Men Dong . . . 631
Mai Ya . . . 637
Man Jing Zi . . . 643
Mang Xiao . . . 647
Mao Dong Qing . . . 651
Mi Huan Jun . . . 657
Mu Dan Pi . . . 663
Mu Gua . . . 669
Mu Zei . . . 675
Niu Bang Zi . . . 681
Nü Zhen Zi . . . 687
Pi Pa Ye . . . 693
Pu Gong Ying . . . 699
Qiang Huo . . . 705
Qin Jiao . . . 711
Qing Hao . . . 717
Qing Pi . . . 723
Ren Dong Teng . . . 729
Ren Shen . . . 735
Rou Cong Rong . . . 741
Rou Gui . . . 747
San Qi . . . 753
Sang Bai Pi . . . 759
Sang Ji Sheng . . . 765
Sang Ye . . . 771
Sang Zhi . . . 777
Sha Ren . . . 783
Sha Shen (Bei) . . . 791
Shan Yao . . . 797
Shan Yu Rou . . . 803
She Gan . . . 811
Shen Qu . . . 817
Sheng Jiang . . . 823
Shi Gao . . . 829
Shu Di (Huang) . . . 833
Suan Zao Ren . . . 839
Tai Zi Shen . . . 847
Tao Ren . . . 853
Tian Hua Fen . . . 859
Tu Fu Ling . . . 867
Tu Si Zi . . . 875
Wang Bu Liu Xing . . . 881
Wu Jia Pi . . . 887
Wu Mei . . . 893
Wu Wei Zi . . . 899
Wu Yao . . . 905
Wu Zhu Yu . . . 911
Xi Xian Cao . . . 917
Xia Ku Cao . . . 923
Xian Mao . . . 929
Xiang Fu . . . 935
Xiao Hui Xiang . . . 941
Xie Bai . . . 947
Xin Yi . . . 953
Xu Duan . . . 959
Xuan Fu Hua . . . 965

Xuan Shen 971
Yan Hu Suo 977
Ye Jiao Teng 985
Yi Mu Cao 991
Yi Yi Ren 997
Yin Chen Hao 1003
Yin Yang Huo 1009
Yu Jin 1015
Yu Xing Cao 1021
Yu Zhu 1027
Yuan Zhi 1033
Ze Lan 1041
Ze Xie 1047
Zhe Bei Mu 1053
Zhi Gan Cao 1059
Zhi Ke 1067
Zhi Mu 1073
Zhi Shi 1079
Zhu Ling 1085
Zhu Ru 1091
Zi Hua Di Ding 1097
Zi Su Zi 1103

Anhang **1109**
Zusätzliche Kalibrierproben (*Typ A*) 1109
Zusätzliche Validierproben (*Typ B*) 1111
Zusätzliche Validierproben (*Typ C*) 1113
Anforderungen an die Validierung 1117
Konformität von *Apo-Ident* mit dem *Europäischen Arzneibuch* 1118

Literatur **1119**

Index **1121**

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

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 Rezepturausgangstoffen.

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

- 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 Probenspektrum 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 Pharmazeutik 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 $M \geq 9$ festgelegt. Der Entwickler des Modells darf einen größeren Mindestabstand festlegen (ein Wert für das gesamte *chemometrische Modell*), um die Trennschärfe zu erhöhen.

e) Überprüfung des Modells anhand der Referenzspektren. Es sind keine *falsch-positiven* Ergebnisse erlaubt.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

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 Validierspektren ein Wert kleiner 100 % anzunehmen ist.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Kommt es beispielsweise bei der Vorlage von 14 000 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 Probenspektrum 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Begriffserklärung

Der folgende Abschnitt dient der Erklärung bzw. Definition von Fachbegriffen. Diese werden für das Verständis 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* Klassifikiationen 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

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 Punkts (Abbildung eines Spektrums) $\vec{y}$ im n-dimensionalen Hauptkomponentenraum zum Erwartungswert einer n-dimensionalen Verteilung $\mathbf{X}$ ergibt sich dann zu

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

[13]. Dabei entspricht m der Anzahl der genutzten Hauptkomponenten (Dimension des Hauptkomponentenraums) und n der Anzahl der im Kalibrierdatensatz vorhandenen Messungen (Spektren). $\bar{\mathbf{X}}$ ist der Erwartungswert der sich für den Kalibrierdatensatz ergebenden Verteilung (also der Mittelwert der n eingehenden Messungen). $\mathbf{S}^{-1}$ ist die inverse Kovarianzmatrix [12] der Verteilung $\mathbf{X}$.
Der *Mahalanobis-Abstand* bietet Vorteile gegenüber dem euklidischen Abstand: Er berücksichtigt bei der Berechnung der Distanz die statistischen Eigenschaften einer Datenpunktmenge (Messserie), d.h. Mittelwert, Varianz und Kovarianz der Datenpunkte [14]. Der *Mahalanobis-Abstand* wird bei der Erstellung der Referenzdatenbank zur Bewertung der Spektren unterschiedlicher Proben einer Substanz eingesetzt.

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

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

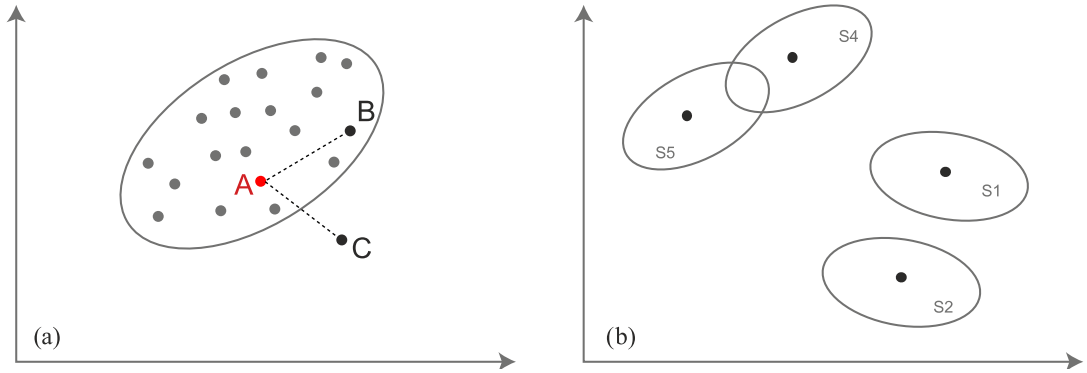

Abbildung 1: (a) Der *Mahalanobis-Abstand* von *A* zu *B* ist kleiner als von *A* zu *C*. Die euklidschen Distanzen sind jedoch gleich. (b) Der *Mahalanobis-Abstand* zwischen den beiden Messserien *S4* und *S5* ist kleiner als zwischen *S1* und *S2*. Die euklidschen Distanzen sind jedoch gleich.

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Zusammenfassung

Zur Validierung der Substanzklasse *Granulate PhytoComm* wurden insgesamt 37 934 Spektren von 824 verschiedenen Chargen von insgesamt 235 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	176	309	24 600

Aus Kategorie *A* wurden insgesamt 24 600 Spektren von 309 Chargen von 176 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	176	309	12 477

Aus Kategorie *B* wurden insgesamt 12 477 Spektren von 309 Chargen von 176 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	127	24 367	233	4 304 873
Typ B	290	12 132	345	2 183 185
Typ C	109	66	630	150 027

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	99,996 95 % (> 99,996 86 %)	99,089 13 % (> 99,074 23 %)
Typ B	99,986 09 % (> 99,985 92 %)	97,167 85 % (> 97,138 22 %)
Typ C	99,917 92 % (> 99,914 59 %)	7,557 97 % (> 6,845 57 %)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**(Bai) Dou Kou**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	10002257-2022-02-15
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
(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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ji Li	12,76	–
Jiang Huang	13,67	–
Sha Ren	13,92	–
He Huan Pi	18,32	–
E Zhu	20,17	–
Sha Shen (Bei)	22,81	–
Mang Xiao	23,88	–
Chen Pi	26,77	–
Di Gu Pi	27,73	–
Yan Hu Suo	31,06	–
Shan Yao	31,16	–
Cang Er Zi	31,46	–
Bai Hua She She Cao	32,56	–
Gan Jiang	32,66	–
Niu Bang Zi	34,02	–
Huang Lian	35,98	–
Zi Su Zi	36,98	–
Du Huo	37,76	–
He Shou Wu	38,75	–
Lai Fu Zi	39,05	–
Wang Bu Liu Xing	40,25	–
Zhi Ke	40,33	–
Wu Yao	40,38	–
Dang Gui	40,41	–
Yi Mu Cao	40,54	–
(Shi) Chang Pu	40,56	–
Xi Xian Cao	40,86	–
Chuan Niu Xi	40,91	–
Sang Ji Sheng	41,73	–
Sang Zhi	41,95	–
Xin Yi	42,22	–
Hong Jing Tian	42,31	–
Mi Huan Jun	43,57	–
Hu Zhang	44,19	–
Yin Chen Hao	44,26	–
(Huai) Niu Xi	44,42	–
Chuan Lian Zi	44,83	–
Tu Si Zi	45,07	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Du Zhong	45,37	–
Mao Dong Qing	45,95	–
Gu Sui Bu	46,17	–
Ze Lan	46,63	–
Bai Xian Pi	46,84	–
Shan Yu Rou	46,90	–
Xiang Fu	47,42	–
Chuan Mu Tong	47,68	–
Xiao Hui Xiang	48,01	–
Tian Hua Fen	48,29	–
Fu Ling	48,98	–
Bu Gu Zhi	49,50	–

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.

Kalibrierproben

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 37 934 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.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *(Bai) Dou Kou*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

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

- 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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	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 viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62761	62761	0,00	12,76
62762	62762	0,00	12,94

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 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**(Fen) Bi Xie**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60111-2022-02-15`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

(Fen) Bi Xie; Bei Xie; Dioscoreae hypoglaucae rhizoma; Fen Bi Xie

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *(Fen) Bi Xie* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
(Fen) Bi Xie	1	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *(Fen) Bi Xie* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *(Fen) Bi Xie* 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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
She Gan	4,32	–
Ren Dong Teng	5,87	–
Lu Gen	6,43	–
Bai Xian Pi	8,24	–
Ye Jiao Teng	8,32	–
Huo Ma Ren	8,39	–
Bai Shao Yao	8,86	–
He Huan Pi	8,89	–
Gu Sui Bu	9,85	–
Rou Gui	9,96	–
Zhu Ling	10,05	–
Gou Teng	10,05	–
Gui Zhi	10,31	–
Ling Zhi	10,60	–
Tu Fu Ling	11,05	–
Fo Shou	11,06	–
Dan Dou Chi	11,16	–
Ji Xue Teng	11,25	–
Lian Zi	11,45	–
Ce Bai Ye	11,77	–
Mu Zei	12,37	–
Ma Huang Gen	12,84	–
Fu Ling	12,95	–
Shen Qu	13,39	–
Guang Huo Xiang	13,49	–
Suan Zao Ren	13,51	–
Tao Ren	14,57	–
Sheng Jiang	14,73	–
Dan Shen	14,81	–
Yu Jin	15,59	–
Yin Yang Huo	15,59	–
Ji Li	15,89	–
Yi Yi Ren	16,07	–
Chuan Xiong	16,26	–
Ci Wu Jia	17,11	–
Ban Xia (Jiang)	17,35	–
Mao Dong Qing	17,51	–
Tai Zi Shen	17,63	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gua Lou	17,86	–
Zhe Bei Mu	17,94	–
Fu Zi	18,15	–
Fu Xiao Mai	18,54	–
Ma Huang	18,75	–
Chai Hu	18,78	–
Yan Hu Suo	18,94	–
Shan Yao	19,04	–
Pi Pa Ye	19,29	–
Lian Qiao	20,01	–
Fu Pen Zi	20,56	–
Tian Hua Fen	20,70	–
Gan Cao	20,87	–
Jin Yin Hua	21,45	–
Jing Jie	21,64	–
Bai Zi Ren	22,53	–
Hong Jing Tian	22,54	–
Chen Pi	22,55	–
Ban Lan Gen	22,75	–
Hou Po	22,78	–
Di Gu Pi	22,92	–
Qiang Huo	23,47	–
Lai Fu Zi	23,65	–
Zhu Ru	23,87	–
Jiao Gu Lan	24,59	–
Fu Shen	25,01	–
Cang Zhu	25,06	–
Ze Xie	25,20	–
Yuan Zhi	25,32	–
Yu Zhu	25,77	–
Zi Hua Di Ding	26,07	–
Che Qian Zi	26,18	–
Sha Ren	27,77	–
Zhi Ke	28,96	–
Dang Gui Wei	29,09	–
Ren Shen	31,42	–
Mang Xiao	31,69	–
Dang Gui	32,10	–
Zhi Gan Cao	32,62	–
Bo He	33,00	–
Jie Geng	33,05	–
Huang Lian	33,08	–
Long Yan Rou	33,47	–
Chuang Mu Xiang	33,79	–
Sang Zhi	34,06	–
Gou Qi Zi	34,20	–
Wu Wei Zi	34,62	–
Huang Qin	34,82	–
San Qi	35,21	–
Du Zhong	35,50	–
Huang Bai	37,24	–
Qing Pi	37,96	–
Zhi Mu	39,49	–
Chi Shao (Yao)	40,35	–
Shan Yu Rou	42,43	–
Mu Gua	43,19	–
Xie Bai	43,65	–
Bai Zhu	44,90	–
Hong Hua	45,36	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ku Shen	47,94	–
Bai Jiang Cao	49,11	–

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

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *(Fen) Bi Xie* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	(Fen) Bi Xie	G290HS286TH1	62815	40	beim Lieferant
PhytoComm	(Fen) Bi Xie	G290HS286TH1	62816	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *(Fen) Bi Xie*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	(Fen) Bi Xie	G290HS286TH1	62815†	20
PhytoComm	(Fen) Bi Xie	G290HS286TH1	62816†	20

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *(Fen) Bi Xie*.
- 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	(Fen) Bi Xie	G0290H1251121	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 *(Fen) Bi Xie* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *(Fen) Bi Xie* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	79	1	24 520
Typ B	0	37	3	12 437
Typ C	0	0	1	856

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

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	98,7500 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	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 viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62815	62815	0,00	4,32
62816	62816	0,00	4,95

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**(Huai) Niu Xi**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`10002255-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
(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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yuan Zhi	11,14	–
Gua Lou	13,63	–
Huang Qi	15,56	–
Jie Geng	15,95	–
Sang Zhi	17,76	–
Bai Zhu	17,79	–
Lian Qiao	18,51	–
Di Gu Pi	20,48	–
Zhi Gan Cao	23,25	–
Chuan Niu Xi	23,88	–
Ku Shen	24,99	–
Tian Hua Fen	25,05	–
Chuan Lian Zi	25,11	–
(Shi) Chang Pu	25,23	–
Chi Shao (Yao)	25,36	–
Zi Su Zi	26,11	–
Niu Bang Zi	26,20	–
Xiang Fu	27,70	–
Du Huo	28,00	–
Mang Xiao	29,21	–
Mu Gua	29,79	–
Shan Yao	30,89	–
Ji Li	30,92	–
Ju Hua	31,05	–
Yan Hu Suo	31,20	–
Lai Fu Zi	31,93	–
Dang Gui	32,80	–
Qin Jiao	34,18	–
Bing Lang	34,27	–
Zhi Ke	35,92	–
Chuan Mu Tong	36,10	–
Xiao Hui Xiang	36,15	–
Ba Ji Tian	36,20	–
E Zhu	36,33	–
Bai Zhi	36,38	–
Chen Pi	36,52	–
Long Dan (Cao)	37,14	–
Xu Duan	37,34	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gan Cao	37,34	–
Dong Gua Zi	37,55	–
Bai He	38,26	–
Jin Yin Hua	38,54	–
Cang Er Zi	38,65	–
Wu Yao	38,91	–
Fang Feng	39,03	–
Shan Yu Rou	39,22	–
Sha Shen (Bei)	40,70	–
Gan Jiang	41,01	–
Pu Gong Ying	41,36	–
Jiang Huang	41,97	–
Lian Zi	42,33	–
Wu Wei Zi	42,53	–
Yi Mu Cao	43,82	–
Fu Zi	44,55	–
Bai Xian Pi	44,73	–
Mi Huan Jun	45,45	–
(Bai) Dou Kou	45,63	–
Da Zao	46,67	–
Sha Ren	46,71	–
Qiang Huo	46,99	–
Chai Hu	48,69	–
Bai Shao Yao	48,78	–
Chuan Xiong	48,80	–
Bai Hua She She Cao	49,57	–
Zhe Bei Mu	49,57	–

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.

Kalibrierproben

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 37 934 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.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 9 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *(Huai) Niu Xi*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	(Huai) Niu Xi	G003H190522	1
Phytocomm	(Huai) Niu Xi	g003h1905222	1
Phytocomm	(Huai) Niu Xi	G003H1905222	1
PhytoComm	(Huai) Niu Xi	G003H1905222	1

fortgesetzt auf folgender Seite

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	(Huai) Niu Xi	G003H1905321	3
Phytocomm	(Huai) Niu Xi	G003H1905422	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	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
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:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62759	62759	0,00	11,14
62760	62760	0,00	12,81

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**(Ku) Xing Ren**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`50290-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
(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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Mang Xiao	50,34	–

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.

Kalibrierproben

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	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
PhytoComm	(Ku) Xing Ren	G029H0708021	62969	40	beim Lieferant
PhytoComm	(Ku) Xing Ren	G029H0708021	62970	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 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.
- 24 360 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

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

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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	G029H0708823	62509†	20
PhytoComm	(Ku) Xing Ren	G029H0708823	62510†	20
PhytoComm	(Ku) Xing Ren	G029H0708921	62767†	20
PhytoComm	(Ku) Xing Ren	G029H0708921	62768†	20
PhytoComm	(Ku) Xing Ren	G029H0708021	62969†	20
PhytoComm	(Ku) Xing Ren	G029H0708021	62970†	20

- 12 357 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	g029h0708122	1
Phytocomm	(Ku) Xing Ren	G029H0708125	2

fortgesetzt auf folgender Seite

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

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	(Ku) Xing Ren	G029H0708125	1
phytocomm	(Ku) Xing Ren	g029h0708322	2
PhytoComm	(Ku) Xing Ren	G029H0708322	2
PhytoComm	(Ku) Xing Ren	G029H0708622	1
PhytoComm	(Ku) Xing Ren	G029H708125	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.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	24 360
Typ B	0	120	0	12 357
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 % (> 99,9699 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9402 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62509	62509	0,00	54,19
62510	62510	0,00	54,26
62767	62767	0,00	51,24
62768	62768	0,00	51,24
62969	62969	0,00	50,34
62970	62970	0,00	50,40

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 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**(Sheng) Di Huang**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60005-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
(Sheng) Di Huang	3	0	5

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *(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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yu Xing Cao	10,54	–
Xian Mao	14,57	–
Shu Di (Huang)	16,67	–
Mang Xiao	18,16	–
Wu Jia Pi	19,48	–
Ding Xiang	32,01	–
Jing Jie	32,34	–
Guang Huo Xiang	33,79	–
Sang Ye	35,58	–
Dan Zhu Ye	37,42	–
Sang Ji Sheng	41,91	–
Hua Shi	45,33	–
Ge Gen	47,61	–

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.

Kalibrierproben

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
PhytoComm	(Sheng) Di Huang	G211H0532021	62853	40	beim Lieferant
PhytoComm	(Sheng) Di Huang	G211H0532021	62854	40	beim Lieferant

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *(Sheng) Di Huang*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 24 360 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 120 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *(Sheng) Di Huang*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese 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
PhytoComm	(Sheng) Di Huang	G211H0532021	62853†	20
PhytoComm	(Sheng) Di Huang	G211H0532021	62854†	20

- 12 357 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

- 8 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 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
	(Sheng) Di Huang	g211h0532323	1
Phytocomm	(Sheng) Di Huang	g211h0532121	1
Phytocomm	(Sheng) Di Huang	g211h053221	1
Phytocomm	(Sheng) Di Huang	G211H0532521	4
PhytoComm	(Sheng) Di Huang	G211H0532621	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	240	0	24 360
Typ B	0	120	0	12 357
Typ C	2	4	4	847

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:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9699 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9402 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	99,9380 % (> 99,3506 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62311	62311	0,00	10,54
62312	62312	0,00	10,65
62749	62749	0,00	11,81
62750	62750	0,00	12,17
62853	62853	0,00	14,64
62854	62854	0,00	14,82

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 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**(Shi) Chang Pu**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60426-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

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

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chen Pi	6,37	–
Bai Zhi	6,63	–
Wu Yao	8,30	–
Shan Yu Rou	8,38	–
Chuan Niu Xi	12,88	–
Xiang Fu	13,71	–
Dang Gui	15,97	–
Ju Hua	17,67	–
Sha Ren	18,19	–
Tian Hua Fen	19,19	–
Mu Dan Pi	19,30	–
Gua Lou	19,85	–
Du Huo	21,68	–
Zhi Gan Cao	21,94	–
Gu Sui Bu	21,98	–
Ji Li	22,28	–
He Huan Pi	23,07	–
Xiao Hui Xiang	23,11	–
Jiang Huang	23,20	–
Huang Qi	23,83	–
Chuan Lian Zi	23,85	–
Yan Hu Suo	23,93	–
Di Gu Pi	24,17	–
Wu Zhu Yu	24,21	–
(Huai) Niu Xi	24,61	–
Zi Su Zi	25,18	–
Fang Feng	25,49	–
Shan Yao	25,64	–
Yi Mu Cao	25,77	–
Hong Jing Tian	25,83	–
Mi Huan Jun	26,09	–
Xu Duan	26,57	–
Mang Xiao	27,71	–
Ku Shen	28,46	–
Bai Hua She She Cao	28,75	–
Sang Zhi	28,81	–
Sang Ji Sheng	29,02	–
(Bai) Dou Kou	29,10	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Jie Geng	30,02	–
Ba Ji Tian	30,06	–
Bing Lang	30,55	–
E Zhu	31,76	–
Niu Bang Zi	31,84	–
Zhi Ke	32,30	–
Cang Er Zi	32,66	–
Chi Shao (Yao)	32,83	–
Lian Qiao	32,91	–
Pu Gong Ying	33,83	–
Gan Jiang	34,50	–
Sang Bai Pi	35,15	–
Yin Chen Hao	35,36	–
Xin Yi	35,60	–
Bai Zhu	36,05	–
He Shou Wu	36,14	–
Wu Wei Zi	37,19	–
Huang Lian	37,39	–
Qin Jiao	38,71	–
Sha Shen (Bei)	38,99	–
Sang Ye	39,47	–
Mao Dong Qing	39,62	–
Bo He	39,69	–
Ge Gen	40,39	–
Ze Lan	40,54	–
Lai Fu Zi	40,59	–
Chuan Mu Tong	41,77	–
Nü Zhen Zi	42,25	–
Du Zhong	42,25	–
Tu Fu Ling	43,04	–
Jin Yin Hua	43,10	–
Dan Zhu Ye	43,14	–
Yuan Zhi	43,75	–
Suan Zao Ren	43,83	–
Gan Cao	44,02	–
Tu Si Zi	44,57	–
Bai He	45,06	–
Hu Zhang	45,47	–
Xi Xian Cao	46,67	–
Da Zao	46,73	–
Qiang Huo	46,89	–
Lian Zi	46,95	–
Zi Hua Di Ding	47,02	–
Dong Gua Zi	47,34	–
Bai Jiang Cao	48,25	–
Bai Xian Pi	49,15	–
Cang Zhu	49,82	–
Bu Gu Zhi	49,90	–
Jing Jie	50,05	–

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.

Kalibrierproben

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
PhytoComm	(Shi) Chang Pu	G006H0544922	62945	40	beim Lieferant
PhytoComm	(Shi) Chang Pu	G006H0544922	62946	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *(Shi) Chang Pu*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *(Shi) Chang Pu*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	(Shi) Chang Pu	G006H0544821	62399†	20
PhytoComm	(Shi) Chang Pu	G006H0544821	62400†	20
PhytoComm	(Shi) Chang Pu	G006H0544922	62945†	20
PhytoComm	(Shi) Chang Pu	G006H0544922	62946†	20

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

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

- 5 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *(Shi) Chang Pu*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Herbasinica	(Shi) Chang Pu	g006h0544321	1
Phytocomm	(Shi) Chang Pu	g006h0544023	1
Phytocomm	(Shi) Chang Pu	G006H0544122	1
Phytocomm	(Shi) Chang Pu	G006H0544322	1
Phytocomm	(Shi) Chang Pu	G006HS270ON1	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	160	0	24 440
Typ B	1	80	0	12 396
Typ C	2	1	4	850

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 % (> 99,9700 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	99,9929 % (> 99,9630 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,7674 % (> 99,1806 %)	k.A. (k.A.)

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	6,63
62400	62400	0,00	7,38
62945	62945	0,00	6,37
62946	62946	0,00	6,79

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ba Ji Tian**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60138-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
(Shi) Chang Pu	13,35	–
Chen Pi	13,37	–
Shan Yu Rou	16,42	–
Mu Dan Pi	16,59	–
Chuan Niu Xi	18,00	–
Chuan Lian Zi	18,67	–
He Huan Pi	20,97	–
Sang Zhi	22,52	–
Fang Feng	23,43	–
Ji Li	23,56	–
Mang Xiao	23,74	–
Ju Hua	23,94	–
Dang Gui	24,08	–
Wu Yao	24,40	–
Xiang Fu	24,56	–
Jiang Huang	27,03	–
(Huai) Niu Xi	27,56	–
E Zhu	28,53	–
Long Dan (Cao)	28,96	–
Du Huo	29,99	–
Gu Sui Bu	31,59	–
Da Zao	31,79	–
Lai Fu Zi	32,19	–
Sha Ren	33,20	–
Huang Qi	33,38	–
Yan Hu Suo	34,11	–
Zhi Gan Cao	34,20	–
Bing Lang	34,56	–
Hong Jing Tian	36,93	–
Shan Yao	37,66	–
Sang Ji Sheng	38,57	–
Zi Su Zi	38,69	–
Yin Chen Hao	40,08	–
Mai Ya	41,39	–
Xiao Hui Xiang	41,71	–
(Bai) Dou Kou	42,23	–
Dong Gua Zi	42,62	–
Niu Bang Zi	42,97	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tian Hua Fen	43,34	–
Di Gu Pi	43,59	–
Bai Zhu	44,80	–
Jie Geng	45,34	–
Yuan Zhi	45,64	–
Sang Bai Pi	46,29	–
Sha Shen (Bei)	46,49	–
Gua Lou	46,68	–
Suan Zao Ren	47,26	–
He Shou Wu	47,31	–
Xu Duan	47,39	–
Gan Jiang	47,39	–
Tu Si Zi	47,54	–
Mi Huan Jun	47,66	–
Xin Yi	48,06	–
Bai Hua She She Cao	48,19	–
Qin Jiao	48,71	–
Zhi Ke	48,74	–
Wu Zhu Yu	49,58	–
Ku Shen	49,92	–

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.

Kalibrierproben

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	G165H0445921	62823	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ba Ji Tian	G165H0445921	62824	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 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.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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	G165H0445921	62823†	20
PhytoComm	Ba Ji Tian	G165H0445921	62824†	20

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62823	62823	0,00	13,37
62824	62824	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 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Bai He**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60093-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

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

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sang Zhi	9,78	–
Chuan Lian Zi	13,28	–
Mai Ya	15,07	–
Sha Shen (Bei)	16,53	–
Lai Fu Zi	17,15	–
Long Dan (Cao)	18,37	–
Da Zao	18,38	–
Di Gu Pi	19,15	–
Dang Gui	19,84	–
Tian Hua Fen	20,56	–
Mi Huan Jun	21,61	–
Mang Xiao	23,21	–
Chuan Mu Tong	23,82	–
Gan Jiang	24,34	–
Jie Geng	25,08	–
Bai Zhu	27,06	–
Qin Jiao	27,35	–
E Zhu	27,58	–
Huang Qi	28,43	–
Zhi Gan Cao	34,60	–
Yan Hu Suo	34,61	–
Zi Su Zi	36,20	–
Mu Gua	36,26	–
Shan Yao	38,40	–
Jiang Huang	38,45	–
Cang Er Zi	38,80	–
(Huai) Niu Xi	38,85	–
Ban Zhi Lian	39,45	–
Suan Zao Ren	39,80	–
Ji Li	40,73	–
Yi Yi Ren	41,61	–
(Shi) Chang Pu	41,72	–
Rou Gui	42,00	–
Chi Shao (Yao)	43,49	–
Fu Ling	43,87	–
Lian Zi	44,01	–
Tu Fu Ling	45,15	–
Bai Xian Pi	45,34	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Zhi	45,72	–
Chuan Niu Xi	45,78	–
Sheng Jiang	46,04	–
Lian Qiao	46,65	–
Gua Lou	47,41	–
Yuan Zhi	47,60	–
Bing Lang	48,20	–
Chai Hu	48,79	–
Ma Huang Gen	49,23	–
Bai Shao Yao	49,89	–

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.

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Bai He	G139H0607922	62887	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bai He	G139H0607922	62888	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bai He*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

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

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bai He*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Bai He	G139H0607921	62739†	20
PhytoComm	Bai He	G139H0607921	62740†	20
PhytoComm	Bai He	G139H0607922	62887†	20
PhytoComm	Bai He	G139H0607922	62888†	20

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	G139H0607221	1
Phytocomm	Bai He	G139H0607421	2
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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	24 440
Typ B	0	80	0	12 397
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 % (> 99,9700 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9403 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
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 viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62739	62739	0,00	9,78
62740	62740	0,00	10,49
62887	62887	0,00	14,43
62888	62888	0,00	13,28

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 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Bai Hua She She Cao**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60039-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Bai Hua She She Cao	2	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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Xin Yi	6,89	–
Han Lian Cao	9,78	–
Zhi Shi	10,33	–
Xi Xian Cao	11,27	–
Xia Ku Cao	12,11	–
Yu Xing Cao	12,66	–
Huang Lian	14,11	–
Hu Zhang	14,44	–
Jiang Huang	15,62	–
Sang Ye	16,45	–
Tu Fu Ling	19,49	–
Ze Lan	20,45	–
Pu Gong Ying	21,71	–
Shan Yao	21,88	–
Xiang Fu	22,92	–
Sha Ren	24,89	–
Yi Mu Cao	26,80	–
Mang Xiao	27,54	–
He Huan Pi	27,60	–
Nü Zhen Zi	28,29	–
Rou Cong Rong	30,67	–
Yin Chen Hao	31,24	–
Du Zhong	33,77	–
Gu Sui Bu	34,57	–
Sang Ji Sheng	35,06	–
Gou Teng	36,99	–
Zhi Ke	37,46	–
Jiao Gu Lan	37,51	–
E Zhu	38,70	–
Yu Jin	39,00	–
Dan Shen	39,01	–
Ji Li	40,11	–
Yan Hu Suo	40,42	–
Cang Er Zi	41,27	–
Fu Zi	41,82	–
(Bai) Dou Kou	42,31	–
Qiang Huo	42,69	–
Bai Jiang Cao	43,70	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
(Shi) Chang Pu	43,98	–
Che Qian Zi	44,41	–
Bo He	44,45	–
Chen Pi	45,66	–
Niu Bang Zi	46,62	–
Ju Hua	46,84	–
Bai Xian Pi	47,46	–
Gua Lou	47,56	–
Wu Yao	47,58	–
Mao Dong Qing	48,02	–
Hou Po	48,64	–
Wu Wei Zi	48,69	–
Dan Zhu Ye	49,38	–
Wu Mei	49,73	–

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.

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Bai Hua She She …	G173HS078SP1	62827	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bai Hua She She …	G173HS078SP1	62828	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bai Hua She She Cao*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren

vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 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
PhytoComm	Bai Hua She She Cao	G173HS078SP1	62827†	20
PhytoComm	Bai Hua She She Cao	G173HS078SP1	62828†	20

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

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

- 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.

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

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	160	0	24 440
Typ B	1	80	0	12 396
Typ C	0	0	7	850

Die Substanz/Substanzgruppe *Bai Hua She She 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 % (> 99,9700 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	99,9952 % (> 99,9654 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
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 viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62575	62575	0,00	6,89
62576	62576	0,00	7,50
62827	62827	0,00	11,91
62828	62828	0,00	11,27

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Bai Jiang Cao**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`50319-2022-02-15`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Bai Jiang Cao; Patriniae herba

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Bai Jiang Cao	1	0	2

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Bai Jiang 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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sha Ren	6,72	–
Du Zhong	9,50	–
Jiao Gu Lan	9,89	–
Bo He	10,41	–
Yu Jin	11,29	–
Mao Dong Qing	12,06	–
Pu Gong Ying	12,43	–
Fu Zi	12,89	–
Dan Shen	13,05	–
Chai Hu	13,14	–
Qiang Huo	13,30	–
Tu Fu Ling	13,41	–
Zhi Ke	13,61	–
Huang Lian	13,87	–
Huang Bai	15,63	–
Qing Hao	15,93	–
Ze Lan	16,56	–
Zi Hua Di Ding	16,74	–
Hou Po	18,23	–
Che Qian Zi	18,37	–
Yin Yang Huo	18,92	–
Bai Xian Pi	19,05	–
Shan Yao	19,40	–
Jing Jie	19,42	–
Ye Jiao Teng	20,22	–
Xi Xian Cao	20,50	–
Qing Pi	20,83	–
Sang Ye	21,95	–
Fu Pen Zi	22,23	–
Hong Jing Tian	22,37	–
Ce Bai Ye	22,40	–
Dan Dou Chi	22,98	–
Jin Yin Hua	23,27	–
Ling Zhi	23,46	–
Pi Pa Ye	24,59	–
Ma Huang	25,19	–
Wu Wei Zi	25,21	–
Yan Hu Suo	25,60	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zhi Shi	26,58	–
Di Gu Pi	26,66	–
Ji Xue Teng	27,02	–
Nü Zhen Zi	27,06	–
Chuan Xiong	27,27	–
Lian Zi	27,40	–
Ren Dong Teng	28,52	–
Chuang Mu Xiang	28,62	–
Tian Hua Fen	28,68	–
Bai Shao Yao	29,77	–
Mang Xiao	30,32	–
Yin Chen Hao	30,34	–
Gu Sui Bu	30,79	–
He Huan Pi	31,18	–
Shen Qu	31,69	–
Suan Zao Ren	31,91	–
Wu Mei	33,09	–
Gan Cao	33,33	–
Ji Li	34,22	–
Ren Shen	34,40	–
Xin Yi	34,43	–
Ban Lan Gen	34,63	–
Jiang Huang	34,85	–
Lian Qiao	34,95	–
Cang Er Zi	35,25	–
Guang Huo Xiang	35,63	–
(Fen) Bi Xie	37,21	–
Zhu Ling	37,69	–
Lu Gen	37,78	–
Hong Hua	37,97	–
Gou Teng	38,80	–
Gou Qi Zi	38,85	–
Gua Lou	39,40	–
Yuan Zhi	39,50	–
E Zhu	39,90	–
Mu Zei	40,53	–
Cang Zhu	40,60	–
Chi Shao (Yao)	41,03	–
Yi Mu Cao	41,31	–
Zhe Bei Mu	41,36	–
Sheng Jiang	41,68	–
Zhi Gan Cao	42,73	–
Bai Hua She She Cao	42,73	–
She Gan	43,05	–
Rou Gui	43,11	–
Ban Zhi Lian	43,34	–
Tao Ren	43,94	–
Zi Su Zi	44,04	–
Niu Bang Zi	44,17	–
Shan Yu Rou	44,25	–
Huang Qin	44,60	–
Wang Bu Liu Xing	44,89	–
(Shi) Chang Pu	45,53	–
Sha Shen (Bei)	45,70	–
Jie Geng	46,24	–
Ma Huang Gen	46,26	–
Yu Xing Cao	47,43	–
Hu Zhang	47,61	–
Huo Ma Ren	48,73	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tai Zi Shen	50,06	–

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

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Bai Jiang Cao* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Bai Jiang Cao	G181HS381TH1	62833	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bai Jiang Cao	G181HS381TH1	62834	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bai Jiang Cao*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Bai Jiang Cao	G181HS381TH1	62833†	20
PhytoComm	Bai Jiang Cao	G181HS381TH1	62834†	20

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 Jiang 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 Jiang Cao	G181H1180321	1
Phytocomm	Bai Jiang Cao	G181H1180422	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 Jiang 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 Jiang 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	24 520
Typ B	0	39	1	12 437
Typ C	0	0	2	855

Die Substanz/Substanzgruppe *Bai Jiang 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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	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 viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62833	62833	0,00	7,35
62834	62834	0,00	6,72

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Bai Shao Yao**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60007-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

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

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ban Xia (Jiang)	3,08	–
Tai Zi Shen	5,74	–
Di Gu Pi	6,23	–
Ye Jiao Teng	7,01	–
He Huan Pi	7,72	–
Zhu Ru	7,86	–
Rou Gui	7,93	–
Gua Lou	7,94	–
Pi Pa Ye	7,99	–
Zhe Bei Mu	8,62	–
Yuan Zhi	8,95	–
Gui Zhi	9,86	–
Ji Li	9,91	–
Shen Qu	10,00	–
Ci Wu Jia	10,02	–
Sheng Jiang	10,11	–
Shan Yao	10,36	–
Fu Xiao Mai	10,66	–
Tian Hua Fen	10,67	–
Fo Shou	11,80	–
Bai Zi Ren	11,97	–
Tao Ren	12,17	–
Lai Fu Zi	12,24	–
Ji Xue Teng	13,40	–
Yi Yi Ren	13,92	–
Gou Teng	14,40	–
Jin Yin Hua	14,43	–
Mu Zei	14,54	–
Lian Zi	15,05	–
Lian Qiao	15,11	–
Zhi Mu	15,29	–
Fu Ling	15,29	–
Huo Ma Ren	16,88	–
Ling Zhi	17,19	–
San Qi	18,31	–
Ren Dong Teng	18,52	–
Dang Gui Wei	18,65	–
Ze Xie	19,23	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Lu Gen	19,62	–
Dang Gui	19,86	–
Ku Shen	20,08	–
Bai Xian Pi	20,16	–
Fu Zi	20,35	–
Ren Shen	20,36	–
Shan Yu Rou	20,41	–
Gu Sui Bu	20,42	–
Jie Geng	20,93	–
Chen Pi	21,45	–
Fu Shen	21,72	–
Ma Huang Gen	22,25	–
Chuan Xiong	22,30	–
Yu Zhu	22,62	–
Cang Zhu	23,25	–
Ban Lan Gen	24,49	–
Jiao Gu Lan	24,50	–
Yan Hu Suo	24,72	–
Zhi Ke	24,92	–
Fu Pen Zi	25,16	–
Tu Fu Ling	25,30	–
Suan Zao Ren	25,52	–
Yu Jin	25,79	–
Huang Qin	26,63	–
Mu Gua	27,08	–
Gou Qi Zi	27,57	–
Wu Wei Zi	27,61	–
Hou Po	28,39	–
Ma Huang	29,28	–
Che Qian Zi	29,31	–
Zhu Ling	29,77	–
(Fen) Bi Xie	30,10	–
Dan Shen	30,25	–
Yin Yang Huo	31,29	–
Ce Bai Ye	31,67	–
Dan Dou Chi	31,98	–
Mang Xiao	32,30	–
Mao Dong Qing	32,35	–
Guang Huo Xiang	34,02	–
Long Yan Rou	35,75	–
Chai Hu	36,04	–
She Gan	36,41	–
Mai Men Dong	36,84	–
Xie Bai	37,31	–
Gan Cao	38,47	–
Hong Jing Tian	38,69	–
Qiang Huo	40,63	–
Chuang Mu Xiang	41,77	–
Sang Zhi	43,26	–
Huang Lian	45,65	–
Qing Pi	46,10	–
Chi Shao (Yao)	46,74	–
Zi Hua Di Ding	49,34	–

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.

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Bai Shao Yao	G179HS065TK1	62829	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bai Shao Yao	G179HS065TK1	62830	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 280 Spektren von 7 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bai Shao Yao*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 24 320 Spektren aus insgesamt 305 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 199 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bai Shao Yao*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Bai Shao Yao	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
PhytoComm	Bai Shao Yao	G179HS065TK1	62829†	20
PhytoComm	Bai Shao Yao	G179HS065TK1	62830†	20

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

- 12 278 Spektren aus insgesamt 305 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	2	280	0	24 318
Typ B	3	188	11	12 275
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:

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem 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	99,9893 % (> 99,9742 %)	100,0000 % (> 97,8571 %)
Typ B	99,9833 % (> 99,9534 %)	94,4724 % (> 92,9648 %)
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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62275	62275	0,00	5,74
62435	62435	0,00	8,20
62436	62436	0,00	7,86
62601	62601	0,00	9,85
62602	62602	0,00	9,91
62829	62829	0,00	3,11
62830	62830	0,00	3,08

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Bai Xian Pi**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60208-2022-02-15`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Bai Xian Pi; Dictamni cortex; Dictamni dasycarpi cortex radicis

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dan Dou Chi	3,49	–
Ye Jiao Teng	5,43	–
Tu Fu Ling	6,25	–
Ling Zhi	7,05	–
Yin Yang Huo	7,82	–
Mao Dong Qing	8,56	–
Ren Dong Teng	9,30	–
Yu Jin	9,55	–
Ce Bai Ye	9,62	–
Hou Po	10,62	–
Jing Jie	10,68	–
Chai Hu	11,15	–
Lian Zi	11,47	–
Fu Zi	12,39	–
Shen Qu	12,64	–
Zhu Ling	12,74	–
Che Qian Zi	13,08	–
Qiang Huo	13,15	–
Guang Huo Xiang	13,89	–
Ji Xue Teng	14,60	–
Zi Hua Di Ding	14,79	–
Rou Gui	14,96	–
(Fen) Bi Xie	15,07	–
Dan Shen	16,26	–
He Huan Pi	17,58	–
Sha Ren	17,86	–
Gou Teng	18,12	–
Lu Gen	18,39	–
Suan Zao Ren	18,55	–
Yan Hu Suo	18,98	–
Ma Huang Gen	19,55	–
Shan Yao	19,75	–
Ji Li	19,98	–
Du Zhong	19,99	–
Gan Cao	20,21	–
Bo He	20,38	–
Fu Pen Zi	20,44	–
Pi Pa Ye	20,89	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Lian Qiao	20,89	–
Jin Yin Hua	21,03	–
Gu Sui Bu	21,28	–
Chuan Xiong	21,51	–
Huo Ma Ren	21,52	–
Huang Bai	21,58	–
Ma Huang	21,80	–
Sheng Jiang	21,80	–
Zhi Ke	22,55	–
She Gan	22,96	–
Jiao Gu Lan	23,23	–
Bai Shao Yao	23,40	–
Gui Zhi	23,63	–
Tian Hua Fen	24,85	–
Yi Yi Ren	25,02	–
Qing Pi	25,32	–
Di Gu Pi	25,42	–
Fu Ling	25,49	–
Hong Jing Tian	25,56	–
Chuang Mu Xiang	26,14	–
Mu Zei	26,41	–
Gua Lou	26,46	–
Huang Lian	27,57	–
Tao Ren	27,77	–
Qing Hao	28,37	–
Ban Lan Gen	28,55	–
Wu Wei Zi	28,95	–
Zhe Bei Mu	29,08	–
Tai Zi Shen	29,27	–
Zhi Gan Cao	30,18	–
Fo Shou	30,75	–
Cang Zhu	31,22	–
Bai Jiang Cao	31,28	–
Yuan Zhi	31,35	–
Mang Xiao	31,75	–
Ci Wu Jia	32,52	–
Ban Zhi Lian	33,45	–
Fu Shen	34,05	–
Gou Qi Zi	34,57	–
Ban Xia (Jiang)	35,10	–
Fu Xiao Mai	35,19	–
Ren Shen	35,57	–
Chen Pi	35,96	–
Bai Zi Ren	36,77	–
Yu Zhu	37,47	–
Sang Zhi	38,40	–
Zhu Ru	39,92	–
Chi Shao (Yao)	40,58	–
Dang Gui Wei	41,46	–
Huang Qin	42,65	–
Jie Geng	42,74	–
Dang Gui	43,79	–
Ze Xie	44,17	–
Pu Gong Ying	44,23	–
Hong Hua	45,24	–
San Qi	45,95	–
Ze Lan	46,38	–
Xie Bai	46,44	–
Bai Zhu	47,14	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Shan Yu Rou	48,13	–
Cang Er Zi	48,40	–
Long Yan Rou	48,88	–
Lai Fu Zi	48,90	–

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.

Kalibrierproben

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 37 934 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.

- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese 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

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	3	153	7	24 437
Typ B	7	80	0	12 390
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	99,9893 % (> 99,9743 %)	95,6250 % (> 93,7500 %)
Typ B	99,9548 % (> 99,9249 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	3,49
62286	62286	0,00	3,56
62449	62449	0,00	4,80
62450	62450	0,00	4,56

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Bai Zhi**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60235-2022-02-15`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Bai Zhi; Angelicae dahuricae radix

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Bai Zhi	1	0	1

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Bai 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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
(Shi) Chang Pu	8,71	–
Chuan Niu Xi	13,68	–
Xiang Fu	15,64	–
Chen Pi	16,25	–
Dang Gui	16,77	–
Du Huo	20,92	–
Wu Yao	21,82	–
Tian Hua Fen	22,00	–
Gua Lou	22,26	–
Zhi Gan Cao	24,36	–
Ju Hua	25,55	–
Shan Yu Rou	25,70	–
Yan Hu Suo	25,93	–
Huang Qi	26,74	–
(Huai) Niu Xi	27,07	–
Chuan Lian Zi	27,08	–
Shan Yao	27,18	–
Sha Ren	27,29	–
Mang Xiao	27,46	–
Di Gu Pi	27,55	–
Xu Duan	27,62	–
Ku Shen	27,87	–
Zi Su Zi	28,70	–
Mu Dan Pi	28,72	–
Mi Huan Jun	29,26	–
Bai Hua She She Cao	29,86	–
Sang Zhi	30,13	–
Bing Lang	30,96	–
Jiang Huang	31,18	–
Yi Mu Cao	31,24	–
Gu Sui Bu	31,24	–
(Bai) Dou Kou	31,50	–
Lian Qiao	31,77	–
Wu Zhu Yu	32,09	–
Xiao Hui Xiang	32,21	–
Gan Jiang	32,54	–
Fang Feng	34,16	–
Chi Shao (Yao)	34,29	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sang Ye	34,45	–
Pu Gong Ying	34,54	–
Cang Er Zi	35,26	–
Zhi Ke	35,41	–
Jie Geng	35,44	–
Niu Bang Zi	35,61	–
Ji Li	35,74	–
Xin Yi	36,24	–
Sang Ji Sheng	36,70	–
Ba Ji Tian	37,03	–
Bai Zhu	37,91	–
Wu Wei Zi	38,38	–
Qin Jiao	38,91	–
He Huan Pi	39,50	–
E Zhu	39,51	–
Bo He	40,02	–
Ze Lan	40,81	–
Chuan Mu Tong	42,21	–
Sha Shen (Bei)	42,59	–
Mao Dong Qing	42,70	–
Huang Lian	42,96	–
Gan Cao	42,98	–
He Shou Wu	42,99	–
Tu Fu Ling	44,08	–
Du Zhong	46,01	–
Ge Gen	46,17	–
Hong Jing Tian	46,37	–
Yuan Zhi	46,64	–
Jin Yin Hua	46,93	–
Qiang Huo	47,17	–
Xi Xian Cao	47,26	–
Zi Hua Di Ding	47,46	–
Lai Fu Zi	48,01	–
Nü Zhen Zi	49,90	–
Hu Zhang	50,04	–

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Bai Zhi	G020H0503922	62961	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bai Zhi	G020H0503922	62962	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bai Zhi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 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	Bai Zhi	G020H0503922	62961†	20
PhytoComm	Bai Zhi	G020H0503922	62962†	20

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 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.

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Bai Zhi	G020H0503421	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 Zhi* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Bai 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	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
Typ C	0	1	0	856

Die Substanz/Substanzgruppe *Bai 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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	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.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62961	62961	0,00	9,40
62962	62962	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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Bai Zhu**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60015-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Bai Zhu	2	0	3

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Jie Geng	5,95	–
Mu Gua	10,74	–
Zhi Gan Cao	11,65	–
Huang Qi	12,29	–
Yuan Zhi	14,25	–
(Huai) Niu Xi	15,12	–
Sang Zhi	16,86	–
Chuan Lian Zi	16,92	–
Di Gu Pi	17,29	–
Long Dan (Cao)	20,68	–
Tian Hua Fen	21,53	–
Qin Jiao	22,41	–
Chi Shao (Yao)	22,49	–
Gua Lou	22,65	–
Bai He	23,18	–
Lai Fu Zi	24,06	–
Ji Li	28,92	–
Mang Xiao	29,35	–
Zi Su Zi	30,04	–
Sha Shen (Bei)	30,10	–
Lian Qiao	30,92	–
Chuan Mu Tong	31,01	–
Dang Gui	31,55	–
Gan Jiang	32,05	–
Shan Yao	32,90	–
Bai Xian Pi	32,92	–
Tu Fu Ling	32,93	–
Bing Lang	33,44	–
Chuan Niu Xi	33,69	–
E Zhu	34,00	–
Lian Zi	35,22	–
(Shi) Chang Pu	35,94	–
Ku Shen	36,43	–
Bai Shao Yao	36,46	–
Bai Zhi	36,65	–
Niu Bang Zi	37,20	–
Ban Zhi Lian	37,66	–
Du Huo	38,30	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chai Hu	39,03	–
Rou Gui	39,14	–
Cang Er Zi	39,49	–
Fu Ling	40,63	–
Mi Huan Jun	40,90	–
Jin Yin Hua	41,06	–
Mai Ya	41,13	–
Zhi Ke	41,56	–
Ju Hua	42,18	–
Suan Zao Ren	42,33	–
Ye Jiao Teng	42,89	–
Cang Zhu	43,14	–
Chen Pi	43,25	–
Gan Cao	44,01	–
Chuan Xiong	44,32	–
Yan Hu Suo	45,00	–
Fo Shou	45,85	–
Zhe Bei Mu	46,04	–
Dong Gua Zi	46,33	–
She Gan	47,29	–
Gou Qi Zi	47,29	–
Da Zao	47,31	–
Fu Zi	47,60	–
Sheng Jiang	47,60	–
Gou Teng	47,76	–
Ce Bai Ye	48,31	–
Jiao Gu Lan	48,37	–
Qiang Huo	48,50	–
Dan Dou Chi	48,54	–
Wu Wei Zi	48,63	–
Yi Yi Ren	48,77	–
Gui Zhi	49,22	–
Ji Xue Teng	49,40	–
Xiang Fu	49,67	–
Gu Sui Bu	49,75	–
Jiang Huang	49,82	–
Ba Ji Tian	49,98	–
Shen Qu	50,19	–

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.

Kalibrierproben

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	G041H0501822	62385	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bai Zhu	G041H0501822	62386	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bai Zhu	G041H0501922	62975	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bai Zhu	G041H0501922	62976	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bai Zhu*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 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	G041H0501822	62385†	20
PhytoComm	Bai Zhu	G041H0501822	62386†	20
PhytoComm	Bai Zhu	G041H0501922	62975†	20
PhytoComm	Bai Zhu	G041H0501922	62976†	20

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

- 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	0	160	0	24 440
Typ B	0	79	1	12 397
Typ C	3	1	7	846

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	100,0000 % (> 99,9700 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9403 %)	98,7500 % (> 95,0000 %)
Typ C	99,5814 % (> 98,9940 %)	k.A. (k.A.)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62385	62385	0,00	6,54
62386	62386	0,00	5,95
62975	62975	0,00	9,97
62976	62976	0,00	9,61

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Bai Zi Ren**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60197-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Lian Zi	5,91	–
Ji Li	7,73	–
Bai Shao Yao	9,98	–
Ling Zhi	9,99	–
Ze Xie	10,92	–
Shen Qu	10,99	–
Huo Ma Ren	11,23	–
He Huan Pi	11,25	–
Sheng Jiang	11,97	–
Tai Zi Shen	12,46	–
Di Gu Pi	12,71	–
Lai Fu Zi	12,75	–
Zhu Ru	12,81	–
Yuan Zhi	13,70	–
Zhe Bei Mu	14,01	–
Gua Lou	14,40	–
Fu Xiao Mai	14,43	–
Ci Wu Jia	14,64	–
Tian Hua Fen	14,72	–
Gui Zhi	14,74	–
Shan Yao	14,77	–
Pi Pa Ye	15,73	–
Mu Zei	16,29	–
Ren Dong Teng	16,34	–
Tao Ren	16,83	–
Fu Ling	17,19	–
Ye Jiao Teng	17,34	–
Tu Fu Ling	17,62	–
Bai Xian Pi	17,63	–
San Qi	18,04	–
Chuan Xiong	18,09	–
Cang Zhu	18,22	–
Gu Sui Bu	18,67	–
Suan Zao Ren	18,74	–
Yi Yi Ren	18,79	–
Lian Qiao	19,08	–
Chen Pi	19,43	–
Rou Gui	20,21	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Lu Gen	20,62	–
Gou Teng	20,69	–
Yu Jin	20,69	–
Dang Gui Wei	21,14	–
Fo Shou	22,73	–
Mao Dong Qing	23,29	–
Jin Yin Hua	23,40	–
Fu Zi	23,71	–
Yu Zhu	24,08	–
Ji Xue Teng	24,26	–
Ban Xia (Jiang)	24,31	–
Dan Dou Chi	24,55	–
Guang Huo Xiang	24,63	–
Jie Geng	24,64	–
Jiao Gu Lan	24,76	–
Ce Bai Ye	24,76	–
She Gan	24,98	–
Fu Pen Zi	25,57	–
Chai Hu	26,08	–
Dan Shen	26,45	–
Hou Po	26,48	–
Ban Lan Gen	26,88	–
Dang Gui	27,17	–
Zhi Mu	27,26	–
Ma Huang Gen	28,05	–
Che Qian Zi	28,11	–
Shan Yu Rou	29,02	–
Zhu Ling	29,34	–
(Fen) Bi Xie	29,51	–
Zhi Ke	30,19	–
Mu Gua	31,21	–
Yan Hu Suo	31,36	–
Ren Shen	32,97	–
Ku Shen	33,19	–
Xie Bai	33,38	–
Hong Jing Tian	33,83	–
Chuang Mu Xiang	33,87	–
Yin Yang Huo	34,21	–
Mang Xiao	34,41	–
Gou Qi Zi	34,53	–
Gan Cao	35,75	–
Wu Wei Zi	36,43	–
Fu Shen	37,31	–
Qiang Huo	37,71	–
Ma Huang	38,81	–
Huang Qin	40,33	–
Long Yan Rou	42,13	–
Zi Hua Di Ding	43,66	–
Zhi Gan Cao	44,84	–
Qing Pi	45,09	–
Jing Jie	45,84	–
Sang Zhi	46,61	–
Huang Lian	47,06	–
Bo He	47,19	–
Du Zhong	47,31	–
Huang Bai	51,18	–

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.

Kalibrierproben

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 37 934 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.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	`G052HS187`	2
Phytocomm	Bai Zi Ren	`g952f110315`	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 *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	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	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 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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	6,19
62660	62660	0,00	5,91

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ban Lan Gen**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60230-2022-02-15`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ban Lan Gen; Isatidis radix

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ban Lan Gen* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Ban Lan Gen	1	0	1

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ban Lan 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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Jin Yin Hua	6,90	–
Ze Xie	8,43	–
Gua Lou	9,77	–
Tian Hua Fen	10,03	–
Fu Zi	10,64	–
Hou Po	12,28	–
Hong Jing Tian	12,33	–
Mu Zei	12,33	–
Ren Dong Teng	12,41	–
Pi Pa Ye	12,65	–
Cang Zhu	12,77	–
Dan Dou Chi	12,90	–
Chen Pi	13,04	–
Ma Huang	13,22	–
Gou Qi Zi	13,90	–
Lian Qiao	14,15	–
Ku Shen	14,23	–
Shan Yao	14,33	–
Fu Pen Zi	14,37	–
Dang Gui	14,60	–
Bai Shao Yao	14,82	–
Chuan Xiong	14,84	–
Yu Zhu	15,05	–
Guang Huo Xiang	15,13	–
Jiao Gu Lan	15,26	–
Ren Shen	15,55	–
Ji Xue Teng	16,04	–
Yuan Zhi	16,56	–
Lu Gen	16,58	–
Yan Hu Suo	16,67	–
Zhe Bei Mu	16,73	–
Dang Gui Wei	17,46	–
Jie Geng	17,54	–
Tai Zi Shen	17,70	–
He Huan Pi	18,04	–
Lai Fu Zi	18,38	–
Ye Jiao Teng	18,64	–
Gu Sui Bu	18,70	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zhi Ke	18,77	–
Gui Zhi	18,97	–
Ji Li	19,07	–
Zhi Gan Cao	19,16	–
Tao Ren	19,29	–
Dan Shen	19,36	–
Ling Zhi	19,71	–
Yin Yang Huo	19,86	–
Zi Hua Di Ding	20,03	–
San Qi	20,18	–
Shen Qu	20,33	–
Wu Wei Zi	20,35	–
Suan Zao Ren	20,86	–
Gan Cao	21,08	–
Zhi Mu	21,31	–
Che Qian Zi	21,32	–
Tu Fu Ling	21,40	–
Huo Ma Ren	21,44	–
Qiang Huo	21,58	–
Bai Zi Ren	21,69	–
Rou Gui	21,74	–
Huang Qin	21,92	–
Chai Hu	22,60	–
Long Yan Rou	22,82	–
Gou Teng	22,89	–
Ce Bai Ye	23,45	–
Lian Zi	23,53	–
Ci Wu Jia	23,68	–
Chuang Mu Xiang	23,69	–
Sheng Jiang	23,89	–
Di Gu Pi	24,09	–
She Gan	24,38	–
Fu Ling	24,62	–
Xie Bai	24,69	–
Qing Pi	24,80	–
(Fen) Bi Xie	24,82	–
Mao Dong Qing	24,95	–
Bai Xian Pi	25,05	–
Shan Yu Rou	25,31	–
Yu Jin	26,17	–
Ban Xia (Jiang)	26,55	–
Hong Hua	27,22	–
Zhu Ling	27,32	–
Zhu Ru	28,62	–
Mu Gua	28,81	–
Huang Lian	29,07	–
Bo He	29,43	–
Fo Shou	29,87	–
Mang Xiao	30,79	–
Sha Ren	31,30	–
Jing Jie	32,18	–
Chi Shao (Yao)	32,55	–
Du Zhong	33,47	–
Sang Zhi	33,63	–
Yi Yi Ren	33,90	–
Huang Bai	34,11	–
Fu Xiao Mai	35,00	–
Ma Huang Gen	35,58	–
Sang Ye	38,45	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Cang Er Zi	39,32	–
Fu Shen	42,13	–
Bai Jiang Cao	44,30	–
Qing Hao	48,21	–
Huang Qi	50,25	–

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

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ban Lan Gen* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Ban Lan Gen	`G128HS165TL1`	`62867`	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ban Lan Gen	`G128HS165TL1`	`62868`	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ban Lan Gen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Ban Lan Gen	G128HS165TL1	62867†	20
PhytoComm	Ban Lan Gen	G128HS165TL1	62868†	20

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Ban Lan 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	Ban Lan Gen	G128H0816421	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 *Ban Lan Gen* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ban Lan 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	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
Typ C	0	0	2	855

Die Substanz/Substanzgruppe *Ban Lan 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:

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	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 viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62867	62867	0,00	7,94
62868	62868	0,00	6,90

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ban Xia (Jiang)**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60019-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Shao Yao	4,24	–
Di Gu Pi	5,87	–
Gui Zhi	7,20	–
Sheng Jiang	7,59	–
Rou Gui	8,41	–
Zhu Ru	8,87	–
He Huan Pi	9,32	–
Fu Xiao Mai	9,37	–
Shen Qu	11,10	–
Ci Wu Jia	11,57	–
Zhe Bei Mu	11,76	–
Ji Xue Teng	12,02	–
Tao Ren	12,35	–
Yi Yi Ren	12,56	–
Tai Zi Shen	12,83	–
Gou Teng	13,68	–
Fu Ling	14,23	–
Tian Hua Fen	14,34	–
Fo Shou	14,54	–
Bai Zi Ren	14,74	–
Ji Li	15,35	–
Ye Jiao Teng	15,42	–
Lian Zi	16,72	–
Mu Zei	16,76	–
Huo Ma Ren	17,29	–
Gua Lou	17,99	–
Bai Xian Pi	18,67	–
Ling Zhi	18,94	–
Lai Fu Zi	19,27	–
Ma Huang Gen	19,80	–
Pi Pa Ye	20,14	–
Fu Shen	20,22	–
Gu Sui Bu	20,67	–
Lu Gen	21,12	–
Yuan Zhi	21,17	–
Lian Qiao	22,31	–
Yan Hu Suo	24,93	–
Jin Yin Hua	25,53	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Shan Yao	25,88	–
Zhu Ling	26,94	–
Ren Dong Teng	27,39	–
Yu Jin	27,49	–
Chen Pi	27,49	–
Chuan Xiong	27,59	–
Tu Fu Ling	27,72	–
Ze Xie	27,98	–
Ren Shen	28,86	–
Zhi Mu	29,38	–
(Fen) Bi Xie	29,96	–
Dang Gui	30,34	–
Huang Qin	30,75	–
Fu Zi	31,07	–
Jie Geng	31,41	–
Shan Yu Rou	31,57	–
Jiao Gu Lan	31,74	–
Zhi Ke	32,17	–
Fu Pen Zi	32,33	–
Dang Gui Wei	33,00	–
Mang Xiao	33,06	–
Ce Bai Ye	33,55	–
Suan Zao Ren	33,65	–
Dan Shen	33,85	–
Yu Zhu	33,87	–
Dan Dou Chi	34,01	–
Cang Zhu	34,27	–
Yin Yang Huo	35,33	–
Ban Lan Gen	36,37	–
Hou Po	37,47	–
San Qi	37,73	–
She Gan	38,38	–
Ma Huang	38,51	–
Wu Wei Zi	38,85	–
Gou Qi Zi	40,23	–
Chai Hu	40,27	–
Ku Shen	40,70	–
Mao Dong Qing	41,28	–
Mu Gua	41,66	–
Guang Huo Xiang	44,37	–
Che Qian Zi	44,46	–
Qiang Huo	45,49	–
Long Yan Rou	46,58	–
Gan Cao	46,88	–
Huang Lian	47,46	–
Sang Zhi	47,63	–
Hong Jing Tian	48,22	–

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.

Kalibrierproben

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 37 934 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.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

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	79	1	24 520
Typ B	10	39	1	12 427
Typ C	0	0	2	855

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	98,7500 % (> 95,0000 %)
Typ B	99,9713 % (> 99,9416 %)	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 viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62599	62599	0,00	4,90
62600	62600	0,00	4,24

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ban Zhi Lian**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60038-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Mai Ya	22,59	–
Sang Zhi	23,14	–
Fu Ling	25,28	–
Mang Xiao	25,76	–
Chuan Mu Tong	25,79	–
Rou Gui	26,12	–
Bai He	26,56	–
E Zhu	27,69	–
Bai Xian Pi	28,72	–
Tian Hua Fen	28,83	–
Yan Hu Suo	30,53	–
Ji Xue Teng	32,46	–
Sha Shen (Bei)	32,50	–
Shan Yao	32,81	–
Jiang Huang	32,88	–
Ji Li	33,15	–
Di Gu Pi	33,18	–
Chuan Lian Zi	33,34	–
Mi Huan Jun	33,67	–
Lian Zi	34,01	–
Ye Jiao Teng	35,15	–
Ling Zhi	35,16	–
Gou Teng	35,17	–
Dang Gui	35,43	–
Bai Shao Yao	35,57	–
Long Dan (Cao)	35,70	–
Chai Hu	35,80	–
Gan Jiang	36,11	–
Yi Yi Ren	36,11	–
Dan Dou Chi	37,95	–
He Huan Pi	38,52	–
Fo Shou	38,88	–
(Bai) Dou Kou	39,22	–
Du Zhong	39,26	–
Mao Dong Qing	39,35	–
Tu Fu Ling	39,50	–
Jie Geng	39,59	–
Zhi Ke	39,68	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Shen Qu	40,11	–
Zi Hua Di Ding	40,56	–
Ren Dong Teng	40,88	–
Wu Wei Zi	41,04	–
Ma Huang Gen	41,17	–
Bo He	41,26	–
Lai Fu Zi	41,28	–
(Shi) Chang Pu	41,40	–
Yu Jin	42,47	–
Qin Jiao	42,77	–
Sheng Jiang	42,78	–
Zhu Ling	43,27	–
Da Zao	43,81	–
Qiang Huo	43,91	–
Bai Zhu	43,95	–
Huang Lian	44,09	–
Sha Ren	44,71	–
Huang Qi	44,74	–
Zhu Ru	46,53	–
Cang Er Zi	46,70	–
Jin Yin Hua	46,72	–
Yuan Zhi	47,07	–
Gui Zhi	48,49	–
Tai Zi Shen	48,56	–
Zi Su Zi	48,91	–
Fu Shen	49,00	–

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.

Kalibrierproben

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 37 934 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.
- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser

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

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

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

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

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

- 853 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 517 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	24 520
Typ B	0	39	1	12 437
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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	97,5000 % (> 90,0000 %)
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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	22,85
62754	62754	0,00	22,59

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Bing Lang**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60186-2022-02-15`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Bing Lang; Arecae catechu semen

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Bing Lang* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Bing Lang	1	0	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Bing Lang* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Bing Lang* 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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Huang Qi	22,47	–
Mang Xiao	25,72	–
Dang Gui	26,68	–
Sang Zhi	31,25	–
Bai Zhi	31,30	–
Chuan Niu Xi	32,49	–
(Huai) Niu Xi	33,50	–
(Shi) Chang Pu	34,78	–
Qin Jiao	35,53	–
Da Zao	36,71	–
Jie Geng	37,84	–
Sha Shen (Bei)	38,62	–
Chen Pi	39,13	–
Tian Hua Fen	39,20	–
Long Dan (Cao)	39,47	–
Chi Shao (Yao)	39,94	–
Mu Dan Pi	40,86	–
Ju Hua	40,94	–
Bai Zhu	41,12	–
Shan Yu Rou	41,78	–
Du Huo	42,49	–
Zi Su Zi	44,02	–
Zhi Gan Cao	44,05	–
Fang Feng	44,54	–
He Huan Pi	44,62	–
Di Gu Pi	45,48	–
Chuan Lian Zi	45,59	–
Mu Gua	46,89	–
Lian Qiao	47,39	–
E Zhu	48,38	–
Shan Yao	48,60	–
Sha Ren	49,08	–
Zhi Ke	49,23	–
Mi Huan Jun	49,25	–
Gu Sui Bu	49,96	–

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

stanz/Substanzgruppe *Bing Lang* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Bing Lang* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Bing Lang	G027H1825021	63009	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bing Lang	G027H1825021	63010	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bing Lang*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Bing Lang	G027H1825021	63009†	20
PhytoComm	Bing Lang	G027H1825021	63010†	20

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Bing Lang*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen 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 *Bing Lang* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Bing Lang* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
Typ C	0	0	0	857

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
63009	63009	0,00	22,79
63010	63010	0,00	22,47

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Bo He**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60073-2022-02-15`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Bo He; Menthae haplocalysis herba

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Bo He	1	0	2

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Bo 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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chai Hu	4,96	–
Sha Ren	6,08	–
Fu Zi	8,15	–
Du Zhong	9,20	–
Zi Hua Di Ding	9,27	–
Dan Shen	9,50	–
Qiang Huo	9,78	–
Bai Jiang Cao	10,79	–
Yu Jin	10,91	–
Jing Jie	11,05	–
Mao Dong Qing	11,17	–
Qing Hao	11,20	–
Hou Po	12,04	–
Jiao Gu Lan	12,14	–
Huang Bai	12,24	–
Yin Yang Huo	14,08	–
Ce Bai Ye	14,12	–
Bai Xian Pi	14,21	–
Shan Yao	14,75	–
Dan Dou Chi	14,83	–
Fu Pen Zi	15,00	–
Ye Jiao Teng	15,83	–
Huang Lian	15,84	–
Jin Yin Hua	16,38	–
Che Qian Zi	16,64	–
Qing Pi	17,12	–
Zhi Ke	17,39	–
Pi Pa Ye	17,69	–
Yan Hu Suo	17,70	–
Hong Jing Tian	17,95	–
Chuan Xiong	18,11	–
Ji Xue Teng	18,28	–
Ling Zhi	18,62	–
Pu Gong Ying	18,90	–
Tian Hua Fen	19,52	–
Shen Qu	19,75	–
Ma Huang	19,93	–
Tu Fu Ling	20,11	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gu Sui Bu	20,16	–
Guang Huo Xiang	20,70	–
Lian Zi	20,92	–
Ren Dong Teng	20,99	–
Wu Wei Zi	21,48	–
Di Gu Pi	22,38	–
Bai Shao Yao	22,38	–
Gan Cao	23,04	–
Ji Li	23,92	–
Ze Lan	24,68	–
Suan Zao Ren	24,70	–
(Fen) Bi Xie	25,80	–
Gua Lou	25,87	–
Ban Lan Gen	26,36	–
Zhu Ling	26,53	–
He Huan Pi	26,54	–
Ren Shen	26,90	–
Yuan Zhi	27,81	–
Sang Ye	27,88	–
Lian Qiao	28,48	–
She Gan	28,54	–
Hong Hua	28,58	–
Gou Qi Zi	28,73	–
Chuang Mu Xiang	28,85	–
Gou Teng	29,12	–
Zhi Gan Cao	29,53	–
Lu Gen	29,88	–
Mang Xiao	30,48	–
Mu Zei	30,64	–
Cang Zhu	30,76	–
Xi Xian Cao	30,93	–
Ma Huang Gen	31,86	–
Chi Shao (Yao)	32,11	–
Rou Gui	32,19	–
Zhe Bei Mu	33,63	–
Cang Er Zi	34,25	–
Sheng Jiang	34,50	–
Huo Ma Ren	35,40	–
Ban Zhi Lian	36,64	–
Jie Geng	36,67	–
Nü Zhen Zi	37,80	–
Tao Ren	38,03	–
Huang Qin	38,18	–
Sang Zhi	38,38	–
Fu Ling	38,56	–
Shan Yu Rou	39,47	–
E Zhu	39,67	–
Jiang Huang	40,02	–
Gui Zhi	40,52	–
Chen Pi	40,63	–
Zhi Shi	40,86	–
Yi Yi Ren	41,52	–
Xie Bai	42,52	–
Wu Mei	42,80	–
(Shi) Chang Pu	43,69	–
Tai Zi Shen	43,73	–
Yi Mu Cao	43,89	–
Sha Shen (Bei)	44,20	–
Zi Su Zi	44,58	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ze Xie	44,69	–
Dang Gui	44,83	–
Ci Wu Jia	44,90	–
Ban Xia (Jiang)	45,47	–
Long Yan Rou	45,87	–
Xin Yi	46,22	–
Niu Bang Zi	46,60	–
Bai Zi Ren	47,18	–
Yin Chen Hao	47,19	–
Ku Shen	47,24	–
San Qi	48,10	–
Yu Zhu	48,52	–
Fo Shou	48,55	–
Fu Shen	48,76	–
Huang Qi	49,44	–
Zhu Ru	49,55	–
Dang Gui Wei	49,82	–

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Bo He	G158HS332TH1	62863	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bo He	G158HS332TH1	62864	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bo He*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Bo 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	Bo He	G158HS332TH1	62863†	20
PhytoComm	Bo He	G158HS332TH1	62864†	20

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Bo 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	Bo He	g158h1712022	1
PhytoComm	Bo He	G158H1712121	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 *Bo He* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Bo He* geprüft und

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem 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 Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	24 520
Typ B	0	34	6	12 437
Typ C	0	0	2	855

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	85,0000 % (> 77,5000 %)
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 viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62863	62863	0,00	5,92
62864	62864	0,00	4,96

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Bu Gu Zhi**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60023-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

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

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tu Si Zi	11,66	–
Dan Zhu Ye	18,67	–
Gu Sui Bu	21,45	–
Jing Jie	21,59	–
Sha Ren	22,80	–
Yu Xing Cao	23,85	–
Wu Yao	25,65	–
Yin Chen Hao	25,78	–
Mang Xiao	26,45	–
Sang Bai Pi	26,58	–
Sang Ji Sheng	28,19	–
Wu Zhu Yu	28,80	–
He Huan Pi	29,73	–
He Shou Wu	30,23	–
Ji Li	31,86	–
Xuan Fu Hua	33,00	–
Wu Jia Pi	33,38	–
(Bai) Dou Kou	34,48	–
Chen Pi	35,62	–
Xian Mao	36,41	–
Jiang Huang	37,98	–
Jin Qian Cao	38,68	–
Ge Gen	39,33	–
(Sheng) Di Huang	43,01	–
(Shi) Chang Pu	44,29	–
Shan Yao	45,00	–
Du Zhong	46,49	–
E Zhu	47,18	–
Nü Zhen Zi	48,03	–
Hua Shi	48,19	–

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Bu Gu Zhi	G205H1247922	62851	40	beim Lieferant
PhytoComm	Bu Gu Zhi	G205H1247922	62852	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bu Gu Zhi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Bu Gu Zhi*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Bu Gu Zhi	G205H1247822	62487†	20
PhytoComm	Bu Gu Zhi	G205H1247822	62488†	20
PhytoComm	Bu Gu Zhi	G205H1247922	62851†	20
PhytoComm	Bu Gu Zhi	G205H1247922	62852†	20

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	1
Phytocomm	Bu Gu Zhi	G205H1247222	2
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	160	0	24 440
Typ B	0	80	0	12 397
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 % (> 99,9700 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9403 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
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 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62487	62487	0,00	18,78
62488	62488	0,00	18,67
62851	62851	0,00	11,66
62852	62852	0,00	12,00

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 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Cang Er Zi**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60054-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zi Su Zi	10,30	–
Shan Yao	11,27	–
Gan Jiang	14,77	–
E Zhu	16,39	–
Ji Li	17,26	–
Suan Zao Ren	18,05	–
Wu Wei Zi	20,30	–
Wu Mei	20,89	–
Sha Shen (Bei)	21,11	–
Niu Bang Zi	21,33	–
Sang Zhi	22,10	–
Zi Hua Di Ding	23,45	–
Jiang Huang	24,54	–
Jin Yin Hua	24,56	–
Di Gu Pi	25,34	–
Yan Hu Suo	25,52	–
Mang Xiao	26,19	–
Chuan Lian Zi	26,20	–
Qing Pi	27,88	–
Yi Mu Cao	28,22	–
Lai Fu Zi	29,22	–
Jie Geng	29,72	–
(Huai) Niu Xi	29,88	–
Tian Hua Fen	30,09	–
Shan Yu Rou	30,13	–
Sha Ren	30,25	–
Zhi Ke	30,42	–
Ku Shen	30,57	–
Chen Pi	30,67	–
Qiang Huo	30,83	–
Jiao Gu Lan	31,16	–
Gua Lou	31,71	–
(Bai) Dou Kou	32,14	–
Sang Ye	32,23	–
Du Zhong	32,84	–
Lian Qiao	32,93	–
Huang Bai	33,06	–
Hou Po	33,44	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Xiang Fu	34,03	–
Ze Lan	34,06	–
Gan Cao	34,53	–
Huang Lian	34,68	–
Mao Dong Qing	34,88	–
Pu Gong Ying	34,91	–
Long Dan (Cao)	35,99	–
Ce Bai Ye	36,12	–
Dan Dou Chi	36,29	–
Dang Gui	36,37	–
Fu Zi	36,48	–
(Shi) Chang Pu	37,21	–
Shen Qu	37,23	–
Hong Hua	37,38	–
He Huan Pi	37,83	–
Xi Xian Cao	38,04	–
Chi Shao (Yao)	38,27	–
Dong Gua Zi	38,62	–
Chuan Xiong	38,68	–
Chuan Mu Tong	39,26	–
Huang Qi	39,54	–
Dan Shen	39,65	–
Tu Fu Ling	40,28	–
Bo He	40,43	–
Mi Huan Jun	40,72	–
Nü Zhen Zi	40,86	–
Xiao Hui Xiang	41,26	–
Zhe Bei Mu	42,01	–
Qing Hao	42,38	–
Ren Dong Teng	42,54	–
Mai Ya	42,62	–
Xin Yi	42,67	–
Hong Jing Tian	42,69	–
Yu Jin	42,82	–
Jing Jie	43,18	–
Bai Zhu	43,26	–
Ye Jiao Teng	43,30	–
Xie Bai	43,38	–
Cang Zhu	43,40	–
Bai Xian Pi	43,95	–
Fu Ling	43,99	–
Lian Zi	43,99	–
Gou Qi Zi	44,45	–
(Fen) Bi Xie	44,48	–
Yuan Zhi	44,72	–
Chai Hu	44,96	–
Du Huo	45,01	–
Chuan Niu Xi	45,15	–
Bai Hua She She Cao	45,22	–
Wang Bu Liu Xing	45,24	–
Yin Yang Huo	45,43	–
Bai Jiang Cao	45,60	–
Zhi Shi	45,70	–
Chuang Mu Xiang	46,23	–
Da Zao	46,51	–
Che Qian Zi	46,62	–
Bai He	46,87	–
Ling Zhi	47,08	–
Zhi Gan Cao	47,80	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fu Pen Zi	47,97	–
Ban Zhi Lian	48,85	–
Ban Lan Gen	48,90	–
Ma Huang	49,43	–

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.

Kalibrierproben

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 37 934 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.

- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese 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

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem 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	160	0	24 440
Typ B	0	80	0	12 397
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:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9700 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9403 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62503	62503	0,00	11,27
62504	62504	0,00	11,29
62755	62755	0,00	10,30
62756	62756	0,00	10,45

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Cang Zhu**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60160-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

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

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yu Zhu	5,38	–
Dang Gui	6,00	–
Dang Gui Wei	6,35	–
Shan Yao	7,73	–
Xie Bai	8,36	–
Jie Geng	9,00	–
Pi Pa Ye	9,08	–
Chen Pi	9,24	–
Yuan Zhi	9,68	–
Gua Lou	10,15	–
Lian Qiao	10,16	–
Ku Shen	10,26	–
Gou Qi Zi	10,51	–
Chuan Xiong	10,91	–
Suan Zao Ren	11,61	–
Jiao Gu Lan	12,31	–
Chuang Mu Xiang	12,65	–
Bai Shao Yao	12,73	–
San Qi	12,94	–
Ji Li	13,14	–
Jin Yin Hua	13,67	–
Tian Hua Fen	13,80	–
Tai Zi Shen	14,07	–
Bai Zi Ren	14,56	–
Shen Qu	14,60	–
Zhe Bei Mu	14,88	–
Lian Zi	14,92	–
Ze Xie	15,15	–
Mu Gua	15,19	–
Ren Shen	15,42	–
Zhi Mu	15,51	–
Ling Zhi	15,78	–
Long Yan Rou	15,79	–
Mu Zei	16,30	–
Mao Dong Qing	16,72	–
Dan Dou Chi	16,93	–
Ren Dong Teng	17,28	–
Dan Shen	17,59	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ban Lan Gen	17,65	–
Di Gu Pi	17,66	–
Ye Jiao Teng	17,86	–
Lai Fu Zi	18,27	–
Hou Po	19,17	–
Shan Yu Rou	19,40	–
He Huan Pi	19,97	–
Zhi Ke	20,08	–
Hong Jing Tian	20,31	–
Fo Shou	20,60	–
Huo Ma Ren	21,12	–
Fu Ling	21,25	–
Zhu Ru	21,25	–
Chai Hu	21,47	–
Guang Huo Xiang	21,77	–
Fu Zi	21,82	–
Sheng Jiang	21,93	–
Gu Sui Bu	22,51	–
Wu Wei Zi	22,67	–
Tao Ren	23,00	–
Ci Wu Jia	23,04	–
Zhi Gan Cao	23,83	–
Fu Pen Zi	23,98	–
Ma Huang	24,07	–
Lu Gen	24,35	–
Tu Fu Ling	24,64	–
Gou Teng	24,98	–
Rou Gui	25,61	–
Gui Zhi	26,21	–
Gan Cao	26,25	–
Ji Xue Teng	26,93	–
Bai Xian Pi	27,41	–
She Gan	27,72	–
Huang Qin	27,92	–
Yan Hu Suo	29,80	–
Che Qian Zi	29,81	–
Qing Pi	30,57	–
Yin Yang Huo	30,61	–
Zi Hua Di Ding	30,75	–
Qiang Huo	30,83	–
Yu Jin	30,91	–
Fu Xiao Mai	30,94	–
Mang Xiao	31,25	–
Ban Xia (Jiang)	31,45	–
Ce Bai Ye	32,02	–
Zhu Ling	32,98	–
Hong Hua	33,05	–
Cang Er Zi	33,52	–
Yi Yi Ren	33,65	–
Bo He	34,51	–
Mai Men Dong	35,91	–
Ma Huang Gen	36,47	–
(Fen) Bi Xie	36,76	–
Sang Zhi	36,77	–
Sha Ren	38,94	–
Chi Shao (Yao)	39,07	–
Huang Bai	39,21	–
Du Zhong	39,41	–
Huang Lian	41,23	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Jing Jie	42,34	–
Fu Shen	43,64	–
Chuan Lian Zi	48,76	–
Huang Qi	49,15	–
Qing Hao	49,75	–
Sang Ye	49,79	–

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.

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Cang Zhu	G042HS301TG1	62977	40	beim Lieferant
PhytoComm	Cang Zhu	G042HS301TG1	62978	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cang Zhu*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Cang Zhu*.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese 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
PhytoComm	Cang Zhu	G042HS301TG1	62977†	20
PhytoComm	Cang Zhu	G042HS301TG1	62978†	20

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	1	160	0	24 439
Typ B	7	77	3	12 390
Typ C	0	0	1	856

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem 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 *Cang Zhu* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	99,9929 % (> 99,9778 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	99,9321 % (> 99,9023 %)	96,2500 % (> 92,5000 %)
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 viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62653	62653	0,00	7,73
62654	62654	0,00	7,94
62977	62977	0,00	6,20
62978	62978	0,00	5,38

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ce Bai Ye**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60313-2022-02-15`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ce Bai Ye; Biotae orientalis cacumen

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Ce Bai Ye	1	0	2

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ce Bai 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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dan Dou Chi	2,60	–
Guang Huo Xiang	5,21	–
Bai Xian Pi	5,27	–
Ling Zhi	6,20	–
Ren Dong Teng	7,46	–
Mao Dong Qing	8,00	–
Lian Zi	8,07	–
Tu Fu Ling	8,53	–
Chai Hu	8,76	–
Shen Qu	8,91	–
Zhu Ling	10,33	–
Yu Jin	10,61	–
Yin Yang Huo	10,68	–
Hou Po	10,81	–
(Fen) Bi Xie	11,29	–
Ji Li	11,47	–
Jing Jie	11,86	–
Ye Jiao Teng	12,25	–
Gu Sui Bu	12,29	–
Suan Zao Ren	12,37	–
She Gan	12,61	–
Che Qian Zi	12,73	–
Qiang Huo	13,56	–
Shan Yao	13,78	–
Dan Shen	14,01	–
Chuan Xiong	14,85	–
He Huan Pi	15,04	–
Bai Shao Yao	15,04	–
Fu Pen Zi	15,07	–
Huo Ma Ren	15,98	–
Rou Gui	16,07	–
Zi Hua Di Ding	16,17	–
Pi Pa Ye	16,31	–
Fu Ling	16,48	–
Lian Qiao	16,48	–
Sheng Jiang	16,51	–
Gou Teng	16,87	–
Fu Zi	16,90	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Lu Gen	17,16	–
Gan Cao	17,41	–
Gua Lou	17,91	–
Gui Zhi	17,95	–
Yan Hu Suo	18,04	–
Jin Yin Hua	18,23	–
Ji Xue Teng	19,71	–
Tian Hua Fen	19,89	–
Jiao Gu Lan	19,94	–
Ma Huang Gen	20,17	–
Sha Ren	20,29	–
Ban Lan Gen	20,36	–
Hong Jing Tian	20,66	–
Zhe Bei Mu	20,95	–
Yi Yi Ren	21,09	–
Bo He	21,29	–
Mu Zei	21,56	–
Tao Ren	22,16	–
Di Gu Pi	22,25	–
Cang Zhu	22,67	–
Ma Huang	22,86	–
Chen Pi	24,53	–
Zhi Gan Cao	24,59	–
Yuan Zhi	24,72	–
Ci Wu Jia	24,91	–
Fo Shou	25,00	–
Qing Pi	25,29	–
Du Zhong	25,32	–
Huang Bai	25,45	–
Fu Xiao Mai	25,51	–
Bai Zi Ren	26,05	–
Tai Zi Shen	26,17	–
Chuang Mu Xiang	26,47	–
Zhu Ru	27,25	–
Zhi Ke	27,27	–
Wu Wei Zi	27,65	–
Ban Xia (Jiang)	27,87	–
Gou Qi Zi	28,28	–
Yu Zhu	28,73	–
Ze Xie	28,79	–
Huang Lian	29,32	–
Ren Shen	29,59	–
Dang Gui Wei	31,39	–
Mang Xiao	32,57	–
Sang Zhi	33,51	–
San Qi	34,74	–
Dang Gui	34,92	–
Bai Jiang Cao	35,71	–
Xie Bai	36,10	–
Fu Shen	36,38	–
Jie Geng	36,63	–
Lai Fu Zi	36,85	–
Chi Shao (Yao)	37,49	–
Long Yan Rou	38,22	–
Qing Hao	38,37	–
Huang Qin	38,80	–
Hong Hua	42,16	–
Shan Yu Rou	43,34	–
Bai Zhu	44,39	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ban Zhi Lian	44,76	–
Cang Er Zi	45,62	–
Ku Shen	46,32	–
Pu Gong Ying	47,22	–
Zhi Mu	49,00	–

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

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ce Bai Ye* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Ce Bai Ye	G050HS245TG1	62925	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ce Bai Ye	G050HS245TG1	62926	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ce Bai Ye*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Ce Bai Ye	G050HS245TG1	62925†	20
PhytoComm	Ce Bai Ye	G050HS245TG1	62926†	20

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 4 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ce Bai 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	Ce Bai Ye	g050h0975321	2
Phytocomm	Ce Bai Ye	G050H0975321	1
Phytocomm	Ce Bai Ye	G050HS245	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 *Ce Bai Ye* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ce Bai 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	6	79	1	24 514
Typ B	12	36	4	12 425
Typ C	0	0	4	853

Die Substanz/Substanzgruppe *Ce Bai 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:

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem 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	99,9786 % (> 99,9636 %)	98,7500 % (> 95,0000 %)
Typ B	99,9143 % (> 99,8846 %)	90,0000 % (> 82,5000 %)
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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62925	62925	0,00	2,60
62926	62926	0,00	2,66

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Chai Hu**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60010-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

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

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Jing Jie	4,81	–
Ji Li	5,69	–
Bo He	6,07	–
Mao Dong Qing	6,36	–
Qiang Huo	6,62	–
Zi Hua Di Ding	7,05	–
Sha Ren	7,25	–
Ling Zhi	7,48	–
Hou Po	7,67	–
Yin Yang Huo	7,71	–
Yu Jin	7,73	–
Bai Xian Pi	8,11	–
Shen Qu	8,40	–
Fu Zi	8,79	–
Dan Dou Chi	8,84	–
Ce Bai Ye	9,24	–
Lian Zi	9,78	–
Du Zhong	9,91	–
Guang Huo Xiang	9,99	–
Lian Qiao	11,51	–
Shan Yao	11,72	–
Tu Fu Ling	11,76	–
Ye Jiao Teng	12,00	–
Che Qian Zi	12,04	–
Ren Dong Teng	12,72	–
Dan Shen	12,93	–
Chuan Xiong	13,20	–
Huang Bai	13,21	–
Fu Pen Zi	13,35	–
Pi Pa Ye	13,65	–
Yan Hu Suo	14,28	–
Gu Sui Bu	14,42	–
Qing Hao	14,95	–
Jiao Gu Lan	15,28	–
Tian Hua Fen	15,32	–
Bai Shao Yao	15,48	–
Zhu Ling	15,67	–
Suan Zao Ren	15,78	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fu Ling	15,92	–
Qing Pi	16,19	–
Bai Jiang Cao	16,25	–
He Huan Pi	16,56	–
Hong Jing Tian	16,76	–
Jin Yin Hua	16,89	–
She Gan	16,90	–
Sheng Jiang	17,69	–
Ma Huang	17,91	–
Ji Xue Teng	17,94	–
Ban Lan Gen	17,97	–
Gua Lou	18,47	–
Cang Zhu	18,51	–
(Fen) Bi Xie	18,57	–
Gan Cao	18,88	–
Zhe Bei Mu	19,04	–
Huang Lian	19,71	–
Gui Zhi	20,93	–
Huo Ma Ren	21,27	–
Chen Pi	21,51	–
Zhi Ke	21,71	–
Yuan Zhi	21,93	–
Gou Teng	22,12	–
Rou Gui	22,15	–
Di Gu Pi	22,31	–
Yi Yi Ren	22,41	–
Lu Gen	23,01	–
Bai Zi Ren	23,10	–
Wu Wei Zi	23,28	–
Zhi Gan Cao	23,49	–
Gou Qi Zi	23,76	–
Mu Zei	23,92	–
Ma Huang Gen	24,61	–
Tai Zi Shen	25,31	–
Zhu Ru	25,42	–
Pu Gong Ying	26,16	–
Chuang Mu Xiang	26,37	–
Ze Xie	26,44	–
Ren Shen	26,82	–
Tao Ren	27,20	–
Yu Zhu	27,51	–
Fu Xiao Mai	27,83	–
Xie Bai	28,34	–
Ci Wu Jia	29,64	–
Dang Gui Wei	30,37	–
San Qi	30,89	–
Mang Xiao	31,36	–
Ze Lan	31,65	–
Hong Hua	31,94	–
Fo Shou	32,60	–
Chi Shao (Yao)	33,28	–
Ban Xia (Jiang)	33,42	–
Dang Gui	33,71	–
Sang Zhi	33,96	–
Ban Zhi Lian	35,26	–
Long Yan Rou	36,13	–
Jie Geng	36,17	–
Sang Ye	36,30	–
Cang Er Zi	37,18	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Shan Yu Rou	37,50	–
Xi Xian Cao	37,56	–
Ku Shen	38,53	–
Huang Qin	39,18	–
Lai Fu Zi	39,62	–
E Zhu	40,67	–
Fu Shen	42,95	–
Jiang Huang	42,96	–
Nü Zhen Zi	44,03	–
Bai Zhu	47,40	–
(Shi) Chang Pu	48,04	–
Zhi Mu	48,43	–
Wu Mei	49,99	–
Mu Gua	50,37	–

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.

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Chai Hu	G055HS233TG1	62905	40	beim Lieferant
PhytoComm	Chai Hu	G055HS233TG1	62906	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chai Hu*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

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

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chai Hu*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Chai Hu	G055HS233SK1	62661†	20
PhytoComm	Chai Hu	G055HS233SK1	62662†	20
PhytoComm	Chai Hu	G055HS233TG1	62905†	20
PhytoComm	Chai Hu	G055HS233TG1	62906†	20

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	G055H1055322	1
Phytocomm	Chai Hu	G055H1055422	5

- 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.

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

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	1	159	1	24 439
Typ B	5	76	4	12 392
Typ C	0	0	8	849

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	99,9976 % (> 99,9826 %)	99,3750 % (> 97,5000 %)
Typ B	99,9286 % (> 99,8987 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	6,58
62662	62662	0,00	5,69
62905	62905	0,00	4,81
62906	62906	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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Che Qian Zi**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60255-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Che Qian Zi	2	0	4

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Hou Po	5,54	–
Yu Jin	6,87	–
Mao Dong Qing	7,45	–
Ling Zhi	7,86	–
Ren Dong Teng	8,34	–
Bai Xian Pi	9,05	–
Yin Yang Huo	9,06	–
Chai Hu	9,45	–
Dan Dou Chi	9,99	–
Du Zhong	10,39	–
Yan Hu Suo	10,86	–
Zhu Ling	11,18	–
Guang Huo Xiang	11,34	–
Shen Qu	11,52	–
Ji Li	11,71	–
Ce Bai Ye	11,84	–
Sha Ren	11,95	–
Jing Jie	12,98	–
Qiang Huo	13,30	–
Ye Jiao Teng	13,68	–
Pi Pa Ye	13,94	–
Fu Zi	13,95	–
Tu Fu Ling	14,29	–
Shan Yao	14,32	–
Fu Pen Zi	14,48	–
Chuan Xiong	14,48	–
Dan Shen	16,10	–
Zi Hua Di Ding	16,15	–
Lian Qiao	16,39	–
Ji Xue Teng	16,49	–
Bo He	16,55	–
Lian Zi	17,07	–
Bai Jiang Cao	17,64	–
She Gan	17,76	–
Gu Sui Bu	17,93	–
He Huan Pi	18,33	–
Gou Teng	19,90	–
Qing Pi	20,00	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Qing Hao	20,17	–
Ma Huang Gen	20,45	–
Tian Hua Fen	20,50	–
Hong Jing Tian	20,65	–
Zhe Bei Mu	20,90	–
Zhi Ke	21,02	–
Jiao Gu Lan	21,11	–
Fu Ling	21,59	–
Rou Gui	21,70	–
Jin Yin Hua	21,70	–
Sheng Jiang	21,87	–
Huang Lian	22,04	–
(Fen) Bi Xie	22,14	–
Ma Huang	22,15	–
Suan Zao Ren	22,40	–
Mu Zei	22,42	–
Huo Ma Ren	22,47	–
Yi Yi Ren	22,63	–
Bai Shao Yao	22,79	–
Huang Bai	23,64	–
Gui Zhi	24,13	–
Gua Lou	24,44	–
Wu Wei Zi	24,44	–
Lu Gen	24,61	–
Gan Cao	25,46	–
Ren Shen	26,49	–
Pu Gong Ying	26,85	–
Ban Lan Gen	27,43	–
Tao Ren	28,43	–
Tai Zi Shen	28,53	–
Di Gu Pi	28,77	–
Yuan Zhi	29,15	–
Ze Lan	29,43	–
Bai Zi Ren	29,98	–
Cang Zhu	30,34	–
Mang Xiao	30,42	–
Fu Xiao Mai	31,08	–
Zhu Ru	31,70	–
Ze Xie	31,93	–
Zhi Gan Cao	32,23	–
Ban Zhi Lian	32,63	–
Chen Pi	33,28	–
Ban Xia (Jiang)	34,14	–
Ci Wu Jia	35,25	–
Xi Xian Cao	35,55	–
Gou Qi Zi	35,84	–
E Zhu	36,59	–
Lai Fu Zi	37,07	–
Fo Shou	37,32	–
Fu Shen	37,45	–
Yu Zhu	37,95	–
Chi Shao (Yao)	38,61	–
Sang Zhi	38,86	–
Chuang Mu Xiang	39,43	–
Jiang Huang	39,45	–
Jie Geng	39,81	–
San Qi	40,08	–
Huang Qin	40,55	–
Xie Bai	40,89	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dang Gui Wei	41,75	–
Dang Gui	42,33	–
Sang Ye	42,51	–
Nü Zhen Zi	42,82	–
Ku Shen	42,82	–
Hong Hua	43,85	–
Cang Er Zi	45,40	–
Sha Shen (Bei)	46,05	–
Shan Yu Rou	46,30	–
(Shi) Chang Pu	48,15	–

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.

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Che Qian Zi	G192HS120SR1	62841	40	beim Lieferant
PhytoComm	Che Qian Zi	G192HS120SR1	62842	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Che Qian Zi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *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
PhytoComm	Che Qian Zi	G192HS120SR1	62841†	20
PhytoComm	Che Qian Zi	G192HS120SR1	62842†	20

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	G192H0723321	2
Phytocomm	Che Qian Zi	G192H0723421	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

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

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	160	0	24 440
Typ B	0	80	0	12 397
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 % (> 99,9700 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9403 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62607	62607	0,00	5,69
62608	62608	0,00	5,54
62841	62841	0,00	8,67
62842	62842	0,00	7,45

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Chen Pi**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60009-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chuan Xiong	6,50	–
Gou Qi Zi	7,82	–
(Shi) Chang Pu	7,97	–
Cang Zhu	8,57	–
Ze Xie	9,19	–
Gua Lou	9,52	–
Yuan Zhi	10,21	–
Pi Pa Ye	11,01	–
Bai Shao Yao	11,17	–
Dang Gui	11,21	–
Dang Gui Wei	11,22	–
Yu Zhu	11,28	–
Ju Hua	11,87	–
Tian Hua Fen	12,69	–
Mu Dan Pi	12,92	–
Shen Qu	13,06	–
Wu Yao	13,22	–
Shan Yu Rou	13,26	–
Suan Zao Ren	13,64	–
Dan Dou Chi	14,03	–
Shan Yao	14,04	–
Gu Sui Bu	14,18	–
Ren Dong Teng	14,26	–
Hong Jing Tian	14,72	–
Long Yan Rou	14,74	–
Mu Zei	14,80	–
Zhe Bei Mu	15,23	–
Ban Lan Gen	15,37	–
Chuang Mu Xiang	15,50	–
Lian Zi	15,55	–
Fo Shou	15,74	–
San Qi	16,22	–
Lian Qiao	16,32	–
Jie Geng	16,58	–
Xie Bai	16,74	–
Tai Zi Shen	16,79	–
Jin Yin Hua	16,82	–
Ling Zhi	16,94	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ji Li	17,05	–
Tu Fu Ling	17,36	–
Ye Jiao Teng	17,99	–
Bai Zi Ren	18,37	–
Fu Pen Zi	18,43	–
Dan Shen	18,53	–
Ku Shen	18,70	–
Fu Zi	18,73	–
Jiao Gu Lan	18,95	–
Sang Bai Pi	19,03	–
Fang Feng	19,37	–
Ren Shen	19,46	–
Chuan Niu Xi	19,54	–
Sang Ji Sheng	19,62	–
Mu Gua	19,63	–
Sha Ren	19,78	–
Lu Gen	19,88	–
He Huan Pi	19,91	–
Di Gu Pi	20,12	–
Xiang Fu	20,28	–
Tao Ren	20,50	–
Hou Po	20,55	–
Lai Fu Zi	20,66	–
Ci Wu Jia	20,71	–
Zhi Mu	21,13	–
Chai Hu	21,38	–
Huo Ma Ren	21,67	–
Mao Dong Qing	22,02	–
Sheng Jiang	22,22	–
Zhi Gan Cao	22,33	–
Ma Huang	22,78	–
She Gan	22,80	–
Zhi Ke	22,84	–
Gou Teng	22,91	–
Fu Ling	23,96	–
Bai Xian Pi	24,17	–
Jiang Huang	24,19	–
Wu Zhu Yu	24,26	–
Gui Zhi	24,31	–
Chuan Lian Zi	24,34	–
Rou Gui	24,50	–
Wu Wei Zi	24,57	–
Gan Cao	24,85	–
Yin Chen Hao	24,86	–
Zhu Ru	25,23	–
Ji Xue Teng	25,56	–
Yin Yang Huo	25,58	–
Guang Huo Xiang	26,19	–
He Shou Wu	26,41	–
Che Qian Zi	26,41	–
Mang Xiao	26,55	–
Ce Bai Ye	26,57	–
Ban Xia (Jiang)	26,58	–
(Fen) Bi Xie	26,64	–
Ba Ji Tian	28,48	–
Yu Jin	28,58	–
Yi Mu Cao	28,71	–
Xiao Hui Xiang	28,97	–
Qiang Huo	29,11	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Huang Qin	29,24	–
Yan Hu Suo	29,47	–
Huang Qi	30,29	–
Ma Huang Gen	30,47	–
Sang Zhi	30,50	–
Zi Hua Di Ding	30,60	–
Fu Xiao Mai	30,88	–
Xu Duan	31,01	–
Zhu Ling	31,13	–
Dan Zhu Ye	31,99	–
Chi Shao (Yao)	32,92	–
Hong Hua	32,99	–
Jing Jie	33,02	–
Yi Yi Ren	33,23	–
Bo He	33,36	–
Tu Si Zi	33,48	–
Qing Pi	34,30	–
Ge Gen	34,71	–
Bai Zhi	34,99	–
(Bai) Dou Kou	36,18	–
Nü Zhen Zi	37,05	–
Bing Lang	37,13	–
Huang Bai	37,27	–
Bai Hua She She Cao	37,85	–
Cang Er Zi	38,11	–
Bu Gu Zhi	38,16	–
Xin Yi	38,68	–
Huang Lian	39,07	–
E Zhu	39,08	–
(Huai) Niu Xi	39,27	–
Niu Bang Zi	39,84	–
Xuan Fu Hua	40,77	–
Hu Zhang	41,02	–
Zi Su Zi	41,66	–
Fu Shen	42,01	–
Du Zhong	43,19	–
Bai Zhu	43,44	–
Mai Men Dong	44,61	–
Sang Ye	45,23	–
Du Huo	45,50	–
Mi Huan Jun	46,07	–
Pu Gong Ying	46,15	–
Ze Lan	47,82	–
Gan Jiang	50,78	–

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.

Kalibrierproben

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:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

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	G073HS254SG1	62669	40	beim Lieferant
PhytoComm	Chen Pi	G073HS254SG1	62670	40	beim Lieferant
PhytoComm	Chen Pi	G073H1128022	62909	40	beim Lieferant
PhytoComm	Chen Pi	G073H1128022	62910	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 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.

- 24 360 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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	G073HS254SG1	62669†	20
PhytoComm	Chen Pi	G073HS254SG1	62670†	20
PhytoComm	Chen Pi	G073H1128022	62909†	20
PhytoComm	Chen Pi	G073H1128022	62910†	20

- 12 357 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	`G073H1128222`	1
PhytoComm	Chen Pi	`G073H1128222`	1
Phytocomm	Chen Pi	`g07h1128221`	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	24 360
Typ B	0	120	0	12 357
Typ C	1	2	2	852

Die Substanz/Substanzgruppe *Chen 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 % (> 99,9699 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9402 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	99,9225 % (> 99,3359 %)	k.A. (k.A.)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62377	62377	0,00	12,92
62378	62378	0,00	13,78
62669	62669	0,00	6,50
62670	62670	0,00	6,58
62909	62909	0,00	8,33
62910	62910	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 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Chi Shao (Yao)**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60014-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Chi Shao (Yao)	3	0	4

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Huang Qi	10,99	–
Zhi Gan Cao	20,03	–
Mu Gua	22,48	–
Bing Lang	24,71	–
Gan Cao	25,06	–
Yuan Zhi	25,14	–
Mang Xiao	26,00	–
(Huai) Niu Xi	28,37	–
Bai Zhu	28,96	–
Lian Qiao	29,64	–
Zhi Ke	30,20	–
Xiang Fu	30,53	–
Chuan Lian Zi	30,79	–
Sang Zhi	31,99	–
Jie Geng	32,79	–
Di Gu Pi	34,79	–
Ma Huang	34,90	–
Gou Qi Zi	35,81	–
Zi Su Zi	35,83	–
Gua Lou	36,54	–
Shan Yao	37,13	–
Dang Gui	38,18	–
Ban Zhi Lian	38,23	–
Huang Qin	38,60	–
(Shi) Chang Pu	38,61	–
Chuan Niu Xi	39,21	–
Bai Zhi	40,39	–
Tian Hua Fen	40,53	–
Du Huo	40,77	–
Ju Hua	40,82	–
Fu Zi	41,93	–
Jin Yin Hua	42,08	–
Shan Yu Rou	42,14	–
Wu Wei Zi	42,23	–
Jiao Gu Lan	42,42	–
Huang Bai	43,09	–
Cang Zhu	43,14	–
Dan Shen	43,51	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Suan Zao Ren	43,57	–
Chuan Mu Tong	43,84	–
Chai Hu	44,14	–
Niu Bang Zi	44,38	–
Hong Hua	45,05	–
Zi Hua Di Ding	45,14	–
Mao Dong Qing	45,50	–
Huang Lian	45,52	–
Bo He	46,08	–
Pu Gong Ying	46,35	–
Cang Er Zi	46,36	–
Long Dan (Cao)	46,47	–
Tu Fu Ling	47,37	–
Zhe Bei Mu	47,74	–
Sha Shen (Bei)	47,75	–
Ku Shen	47,83	–
Qin Jiao	47,85	–
E Zhu	48,79	–
Lian Zi	48,86	–
Yan Hu Suo	49,20	–
Sha Ren	49,42	–
Chen Pi	49,78	–
Gou Teng	49,85	–
Yin Yang Huo	50,11	–

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.

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Chi Shao (Yao)	G180H0705922	62831	40	beim Lieferant
PhytoComm	Chi Shao (Yao)	G180H0705922	62832	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chi Shao (Yao)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 24 360 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *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
PhytoComm	Chi Shao (Yao)	G180H0705922	62831†	20
PhytoComm	Chi Shao (Yao)	G180H0705922	62832†	20

- 12 357 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Chi Shao (Yao)	g180h0705122	1
Phytocomm	Chi Shao (Yao)	G180H0705321	1
Phytocomm	Chi Shao (Yao)	G180H0705422	1
Phytocomm	Chi Shao (Yao)	G189H0705321	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	240	0	24 360
Typ B	0	120	0	12 357
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 % (> 99,9699 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9402 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	11,38
62364	62364	0,00	10,99
62481	62481	0,00	16,48
62482	62482	0,00	16,21
62831	62831	0,00	15,83
62832	62832	0,00	15,93

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Chuan Lian Zi**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60078-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Chuan Lian Zi	2	0	1

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sang Zhi	6,88	–
Tian Hua Fen	8,63	–
Di Gu Pi	9,99	–
Jie Geng	11,03	–
Sha Shen (Bei)	11,45	–
Bai He	11,64	–
Gan Jiang	13,01	–
Mai Ya	13,25	–
Long Dan (Cao)	14,32	–
Chuan Mu Tong	15,36	–
Bai Zhu	16,28	–
E Zhu	17,02	–
Lai Fu Zi	17,22	–
Zi Su Zi	17,29	–
Mi Huan Jun	17,42	–
Qin Jiao	18,43	–
Dang Gui	19,97	–
Ji Li	20,11	–
Zhi Gan Cao	20,18	–
Huang Qi	20,26	–
(Huai) Niu Xi	20,93	–
Cang Er Zi	22,17	–
(Shi) Chang Pu	22,24	–
Da Zao	22,66	–
Mang Xiao	23,14	–
Gua Lou	24,33	–
Yan Hu Suo	24,83	–
Shan Yao	26,21	–
Bai Zhi	28,95	–
Jiang Huang	29,06	–
Niu Bang Zi	29,22	–
Lian Qiao	29,67	–
Ban Zhi Lian	31,59	–
Chuan Niu Xi	31,85	–
Chi Shao (Yao)	32,22	–
Mu Gua	34,32	–
Yuan Zhi	35,05	–
Lian Zi	35,64	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ku Shen	35,75	–
Xiao Hui Xiang	36,53	–
Suan Zao Ren	37,33	–
(Bai) Dou Kou	37,43	–
Chen Pi	37,54	–
Fu Ling	37,82	–
Sha Ren	38,18	–
Bai Xian Pi	38,50	–
Wu Wei Zi	39,74	–
Tu Fu Ling	40,07	–
Bai Shao Yao	40,28	–
Chai Hu	40,42	–
Jin Yin Hua	41,61	–
He Huan Pi	41,86	–
Pu Gong Ying	41,94	–
Qiang Huo	42,11	–
Bo He	43,30	–
Bing Lang	43,46	–
Ren Dong Teng	43,73	–
Rou Gui	44,16	–
Zhi Ke	44,74	–
Zi Hua Di Ding	45,31	–
Chuan Xiong	45,46	–
Ye Jiao Teng	46,22	–
Gou Teng	46,41	–
Yi Yi Ren	46,55	–
Ce Bai Ye	46,60	–
Shen Qu	46,95	–
Du Huo	47,05	–
Gan Cao	47,21	–
Huang Lian	47,26	–
Xiang Fu	47,42	–
Dan Dou Chi	47,54	–
Yu Jin	48,27	–
Fang Feng	48,41	–
Fo Shou	48,69	–
Dong Gua Zi	48,96	–
Zhu Ling	49,18	–
Shan Yu Rou	49,74	–
Mao Dong Qing	50,41	–

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.

Kalibrierproben

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	G157H0306921	62893	40	beim Lieferant
PhytoComm	Chuan Lian Zi	G157H0306921	62894	40	beim Lieferant
PhytoComm	Chuan Lian Zi	G157H0306021	62995	40	beim Lieferant
PhytoComm	Chuan Lian Zi	G157H0306021	62996	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chuan Lian Zi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 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	G157H0306921	62893†	20
PhytoComm	Chuan Lian Zi	G157H0306921	62894†	20
PhytoComm	Chuan Lian Zi	G157H0306021	62995†	20
PhytoComm	Chuan Lian Zi	G157H0306021	62996†	20

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

- 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	160	0	24 440
Typ B	0	80	0	12 397
Typ C	4	0	3	850

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 % (> 99,9700 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9403 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,4961 % (> 98,9101 %)	k.A. (k.A.)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62893	62893	0,00	8,63
62894	62894	0,00	8,16
62995	62995	0,00	7,01
62996	62996	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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Chuan Mu Tong**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60173-2022-02-15`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chuan Mu Tong; Clematidis armandii caulis

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Chuan Mu Tong	1	0	2

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chuan Mu Tong* 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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Mi Huan Jun	4,89	–
Sang Zhi	11,09	–
Dang Gui	11,85	–
Di Gu Pi	12,35	–
Chuan Lian Zi	13,39	–
Bai He	13,57	–
Mai Ya	14,21	–
Sha Shen (Bei)	18,10	–
Gan Jiang	18,25	–
E Zhu	19,17	–
Qin Jiao	19,20	–
Tian Hua Fen	19,33	–
Long Dan (Cao)	19,47	–
Ji Li	21,24	–
Ban Zhi Lian	22,35	–
(Huai) Niu Xi	24,19	–
Mang Xiao	24,94	–
Lai Fu Zi	25,56	–
Huang Qi	27,57	–
Yan Hu Suo	27,73	–
Chuan Niu Xi	27,77	–
(Shi) Chang Pu	29,02	–
Da Zao	29,38	–
Bai Zhi	29,39	–
Zhi Gan Cao	29,62	–
Zi Su Zi	29,66	–
Jie Geng	29,86	–
Jiang Huang	30,31	–
Bai Zhu	31,12	–
Shan Yao	31,70	–
Cang Er Zi	32,27	–
(Bai) Dou Kou	34,99	–
Sha Ren	36,63	–
Bing Lang	37,80	–
Niu Bang Zi	38,10	–
Chen Pi	38,13	–
Lian Qiao	38,15	–
He Huan Pi	38,88	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fu Ling	39,66	–
Rou Gui	39,94	–
Lian Zi	40,13	–
Gua Lou	40,36	–
Bai Xian Pi	41,90	–
Chi Shao (Yao)	43,56	–
Bai Shao Yao	43,73	–
Mu Dan Pi	44,16	–
Yi Yi Ren	44,49	–
Xiao Hui Xiang	45,40	–
Wu Wei Zi	45,80	–
Suan Zao Ren	46,01	–
Xiang Fu	46,10	–
Tu Fu Ling	46,37	–
Mu Gua	46,63	–
Ku Shen	46,74	–
Chai Hu	47,69	–
Zhi Ke	48,47	–
Ji Xue Teng	48,55	–
Yuan Zhi	48,88	–
Fang Feng	48,91	–
Ye Jiao Teng	49,07	–
Shan Yu Rou	49,18	–
Jin Yin Hua	49,35	–
Zi Hua Di Ding	49,49	–
Huang Lian	50,23	–

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

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Chuan Mu Tong* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Chuan Mu Tong	G009H0310921	62947	40	beim Lieferant
PhytoComm	Chuan Mu Tong	G009H0310921	62948	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chuan Mu Tong*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser

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

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Mu Tong*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese 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 Mu Tong	G009H0310921	62947†	20
PhytoComm	Chuan Mu Tong	G009H0310921	62948†	20

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Chuan Mu Tong*.
- 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	Chuan Mu Tong	g009h0310321	1
Phytocomm	Chuan Mu Tong	G009H0310321	1
PhytoComm	Chuan Mu Tong	G009H0310521	1

- 854 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 516 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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 Mu Tong* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Chuan Mu Tong* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	1	80	0	24 519
Typ B	0	40	0	12 437
Typ C	0	0	3	854

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	99,9929 % (> 99,9779 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	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 viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62947	62947	0,00	4,89
62948	62948	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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Chuan Niu Xi**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60122-2022-02-15`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chuan Niu Xi; Cyathulae radix

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Chuan Niu Xi	1	0	1

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Chuan 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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dang Gui	12,81	–
Du Huo	13,76	–
Sang Zhi	14,53	–
Chuan Lian Zi	14,78	–
(Huai) Niu Xi	17,17	–
Shan Yu Rou	18,21	–
Ba Ji Tian	18,93	–
Ji Li	19,30	–
Chen Pi	19,76	–
Xiang Fu	22,42	–
(Shi) Chang Pu	22,54	–
Huang Qi	23,48	–
Fang Feng	23,81	–
Zhi Gan Cao	24,52	–
E Zhu	24,55	–
Long Dan (Cao)	24,71	–
Da Zao	25,38	–
Bing Lang	25,46	–
Mang Xiao	26,53	–
Lai Fu Zi	27,15	–
Ju Hua	27,98	–
Bai Zhu	28,40	–
Zi Su Zi	29,58	–
Jie Geng	29,58	–
Tian Hua Fen	29,65	–
Mu Dan Pi	29,67	–
He Huan Pi	29,88	–
Yan Hu Suo	30,18	–
Mi Huan Jun	30,53	–
Jiang Huang	31,14	–
Yuan Zhi	33,18	–
Qin Jiao	34,30	–
Shan Yao	34,43	–
Lian Qiao	34,55	–
Sha Shen (Bei)	35,70	–
Di Gu Pi	35,83	–
Wu Yao	36,23	–
Gua Lou	36,68	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sha Ren	37,14	–
Niu Bang Zi	37,82	–
Mai Ya	38,73	–
Chuan Mu Tong	40,10	–
Bai Zhi	40,15	–
Bai He	40,95	–
(Bai) Dou Kou	41,15	–
Xiao Hui Xiang	41,33	–
Gan Jiang	41,72	–
Ku Shen	42,01	–
Bai Hua She She Cao	42,56	–
Gu Sui Bu	42,91	–
Chi Shao (Yao)	43,06	–
Zhi Ke	43,48	–
Dong Gua Zi	44,59	–
Xu Duan	44,75	–
Cang Er Zi	45,78	–
Suan Zao Ren	47,12	–
Sang Ji Sheng	47,18	–
Lian Zi	47,78	–
Jin Yin Hua	48,45	–
Wu Wei Zi	49,51	–

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Chuan Niu Xi	`G318H0431923`	`62817`	40	beim Lieferant
PhytoComm	Chuan Niu Xi	`G318H0431923`	`62818`	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chuan Niu Xi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chuan Niu Xi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese 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 Niu Xi	G318H0431923	62817†	20
PhytoComm	Chuan Niu Xi	G318H0431923	62818†	20

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Chuan Niu Xi*.
- 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 Niu Xi	g318h0431321	1
PhytoComm	Chuan Niu Xi	G318H0431321	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.

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
Typ C	4	2	0	851

Die Substanz/Substanzgruppe *Chuan 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:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,5194 % (> 98,9345 %)	k.A. (k.A.)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62817	62817	0,00	12,81
62818	62818	0,00	12,92

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Chuan Xiong**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60013-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Chuan Xiong	1	0	3

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Pi Pa Ye	4,86	–
Shan Yao	5,63	–
Shen Qu	6,76	–
Dan Dou Chi	7,29	–
Chen Pi	9,06	–
Cang Zhu	9,30	–
Ren Dong Teng	9,38	–
Tian Hua Fen	9,75	–
Gu Sui Bu	9,92	–
Hong Jing Tian	9,94	–
Jin Yin Hua	10,16	–
Dan Shen	10,84	–
Ban Lan Gen	10,86	–
Ji Li	11,30	–
Lian Qiao	11,35	–
Gua Lou	11,45	–
Guang Huo Xiang	11,47	–
Hou Po	11,48	–
Ze Xie	11,81	–
Lian Zi	11,98	–
Bai Shao Yao	12,92	–
Fu Pen Zi	12,97	–
Fu Zi	13,02	–
Gou Qi Zi	13,08	–
Ling Zhi	13,15	–
Yuan Zhi	13,66	–
Suan Zao Ren	13,70	–
Mu Zei	13,95	–
Zhe Bei Mu	14,19	–
He Huan Pi	14,32	–
Zhi Gan Cao	14,38	–
Mao Dong Qing	14,43	–
Jiao Gu Lan	14,95	–
Chai Hu	15,08	–
She Gan	15,27	–
Yu Zhu	15,88	–
Bai Zi Ren	16,88	–
Tai Zi Shen	17,15	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fu Ling	17,65	–
Tu Fu Ling	17,85	–
Lu Gen	17,93	–
Ce Bai Ye	18,01	–
Gan Cao	18,12	–
Che Qian Zi	18,40	–
Dang Gui	18,59	–
Bai Xian Pi	18,73	–
Huo Ma Ren	18,82	–
Dang Gui Wei	18,85	–
Ye Jiao Teng	18,98	–
Yin Yang Huo	19,08	–
Sheng Jiang	19,20	–
Gou Teng	19,61	–
Yu Jin	19,91	–
Chuang Mu Xiang	20,17	–
Ku Shen	20,39	–
Qiang Huo	20,44	–
Gui Zhi	20,63	–
Di Gu Pi	20,76	–
Xie Bai	20,80	–
Ma Huang	20,85	–
Ci Wu Jia	20,99	–
San Qi	21,13	–
Yan Hu Suo	21,33	–
Long Yan Rou	21,88	–
Zhu Ling	21,89	–
Ji Xue Teng	21,92	–
(Fen) Bi Xie	22,14	–
Tao Ren	22,21	–
Ren Shen	22,29	–
Zi Hua Di Ding	22,57	–
Zhi Ke	22,77	–
Wu Wei Zi	23,00	–
Jie Geng	23,11	–
Rou Gui	24,10	–
Fo Shou	24,44	–
Ma Huang Gen	24,85	–
Zhu Ru	25,32	–
Qing Pi	25,32	–
Lai Fu Zi	25,80	–
Bo He	26,56	–
Jing Jie	27,06	–
Zhi Mu	27,99	–
Shan Yu Rou	28,35	–
Huang Bai	28,68	–
Fu Xiao Mai	29,03	–
Ban Xia (Jiang)	29,55	–
Sha Ren	29,80	–
Huang Qin	30,15	–
Yi Yi Ren	30,32	–
Mu Gua	31,37	–
Mang Xiao	31,98	–
Sang Zhi	32,14	–
Hong Hua	32,75	–
Huang Lian	32,92	–
Du Zhong	33,44	–
Chi Shao (Yao)	35,43	–
Cang Er Zi	36,59	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fu Shen	41,50	–
Bai Jiang Cao	42,01	–
Qing Hao	44,90	–
Sang Ye	49,65	–

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.

Kalibrierproben

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chuan Xiong*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

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

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	g136h0305121	1
Phytocomm	Chuan Xiong	G136H0305221	1
PhytoComm	Chuan Xiong	G136H0305221	2
Phytocomm	Chuan Xiong	G136H0305421	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	80	0	24 520
Typ B	0	39	1	12 437
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:

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	97,5000 % (> 90,0000 %)
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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62689	62689	0,00	5,37
62690	62690	0,00	4,86

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Chuang Mu Xiang**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`50323-2022-02-15`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Chuang Mu Xiang; Vladimirae radix

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Chuang Mu Xiang* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Chuang Mu Xiang	2	0	3

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gou Qi Zi	9,16	–
Chen Pi	10,28	–
Xie Bai	11,17	–
Hong Jing Tian	12,36	–
Chuan Xiong	12,41	–
Cang Zhu	13,92	–
Gua Lou	14,10	–
Jin Yin Hua	14,12	–
Shan Yao	14,95	–
Yuan Zhi	14,95	–
Yu Zhu	15,92	–
Jiao Gu Lan	16,17	–
Long Yan Rou	16,71	–
Bai Shao Yao	17,73	–
Shan Yu Rou	17,75	–
Pi Pa Ye	17,84	–
Dan Shen	17,93	–
Ren Shen	17,94	–
Dang Gui	18,71	–
Dan Dou Chi	18,72	–
Suan Zao Ren	19,11	–
Tian Hua Fen	19,17	–
Ma Huang	19,42	–
Zhi Ke	19,67	–
Dang Gui Wei	19,81	–
Lian Zi	20,06	–
Gu Sui Bu	20,95	–
Lian Qiao	21,01	–
Zi Hua Di Ding	21,04	–
Mu Gua	21,32	–
Ren Dong Teng	21,59	–
Di Gu Pi	21,64	–
Hong Hua	21,92	–
Jie Geng	22,00	–
Fu Pen Zi	22,43	–
Gan Cao	22,48	–
Zhi Gan Cao	23,09	–
Shen Qu	23,11	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zhe Bei Mu	23,15	–
Ji Li	23,30	–
San Qi	23,34	–
Hou Po	23,39	–
Ku Shen	23,48	–
Zhi Mu	23,77	–
Ze Xie	23,78	–
Chai Hu	24,08	–
She Gan	24,33	–
Mu Zei	24,47	–
Tai Zi Shen	24,84	–
Lu Gen	24,89	–
Ling Zhi	25,08	–
Guang Huo Xiang	25,13	–
Mao Dong Qing	25,61	–
Wu Wei Zi	26,04	–
Ye Jiao Teng	26,23	–
Ban Lan Gen	26,45	–
Tao Ren	27,19	–
Yin Yang Huo	27,27	–
Fu Zi	27,51	–
Bai Xian Pi	27,58	–
Bai Zi Ren	27,61	–
Ji Xue Teng	27,98	–
He Huan Pi	28,00	–
Gou Teng	28,92	–
Tu Fu Ling	29,20	–
Mang Xiao	30,40	–
Huang Qin	30,98	–
Yan Hu Suo	31,02	–
Gui Zhi	31,12	–
Rou Gui	31,17	–
Sheng Jiang	31,37	–
Ci Wu Jia	31,85	–
Bo He	31,88	–
Qiang Huo	32,31	–
Fo Shou	32,37	–
Sang Zhi	32,41	–
Cang Er Zi	32,49	–
Che Qian Zi	32,94	–
Huang Bai	33,02	–
Lai Fu Zi	33,42	–
Chi Shao (Yao)	33,59	–
Huo Ma Ren	33,93	–
Ce Bai Ye	33,95	–
Sha Ren	34,04	–
Yu Jin	34,26	–
Jing Jie	34,42	–
Zhu Ru	34,55	–
Fu Ling	35,14	–
Qing Pi	35,37	–
(Fen) Bi Xie	35,59	–
Mai Men Dong	36,20	–
Ma Huang Gen	37,53	–
Chuan Lian Zi	39,70	–
Zhu Ling	40,10	–
Huang Lian	40,14	–
Du Zhong	41,95	–
Ban Xia (Jiang)	42,54	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Huang Qi	42,54	–
Fu Xiao Mai	42,89	–
Niu Bang Zi	43,10	–
Bai Jiang Cao	44,80	–
Yi Yi Ren	46,19	–
Sang Ye	50,08	–

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.

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Chuang Mu Xiang	`G219HS046SR1`	`62861`	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chuang Mu Xiang*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 24 480 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 119 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Chuang Mu Xiang*.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese 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
PhytoComm	Chuang Mu Xiang	G219HS046SR1	62861†	20
PhytoComm	Chuang Mu Xiang	G219HS046SR1	62862	59

- 12 358 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	g219h0309321	1
Phytocomm	Chuang Mu Xiang	g219h0309322	1
Phytocomm	Chuang Mu Xiang	G219H0309322	1
Phytocomm	Chuang Mu Xiang	G219H0309521	2

- 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.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem 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	120	0	24 480
Typ B	0	119	0	12 358
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 % (> 99,9700 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9402 %)	100,0000 % (> 94,9580 %)
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 viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62643	62643	0,00	10,28
62644	62644	0,00	10,39
62861	62861	0,00	9,16

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ci Wu Jia**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60354-2022-02-15`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ci Wu Jia; Acanthopanacis (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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sheng Jiang	2,74	–
He Huan Pi	3,49	–
Fu Xiao Mai	4,23	–
Tao Ren	4,59	–
Gui Zhi	4,94	–
Lai Fu Zi	5,78	–
Di Gu Pi	7,53	–
Fu Ling	8,26	–
Zhu Ru	8,26	–
Ban Xia (Jiang)	8,80	–
Bai Zi Ren	8,93	–
Yi Yi Ren	9,27	–
Lian Zi	9,64	–
Rou Gui	10,06	–
Ji Li	10,51	–
Gou Teng	10,55	–
Mu Zei	10,63	–
Huo Ma Ren	10,88	–
Ling Zhi	11,74	–
Bai Shao Yao	12,09	–
Tai Zi Shen	13,07	–
Shen Qu	13,27	–
Zhe Bei Mu	13,61	–
Bai Xian Pi	13,69	–
Gu Sui Bu	15,35	–
Ji Xue Teng	16,04	–
Fo Shou	16,41	–
Ye Jiao Teng	16,51	–
Tian Hua Fen	16,81	–
Lu Gen	17,02	–
Ma Huang Gen	17,12	–
Gua Lou	17,85	–
Ze Xie	19,95	–
Ren Dong Teng	20,19	–
Suan Zao Ren	20,88	–
Yu Jin	21,27	–
Tu Fu Ling	21,33	–
Zhu Ling	21,46	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yuan Zhi	21,82	–
Fu Shen	22,27	–
Chuan Xiong	22,87	–
Shan Yao	22,98	–
(Fen) Bi Xie	23,16	–
Pi Pa Ye	23,93	–
Lian Qiao	24,93	–
Chen Pi	25,36	–
She Gan	25,39	–
Ce Bai Ye	26,26	–
Dan Dou Chi	28,05	–
Yan Hu Suo	28,52	–
Jin Yin Hua	29,04	–
Dan Shen	30,13	–
Mao Dong Qing	30,63	–
Cang Zhu	31,15	–
Jiao Gu Lan	31,55	–
Chai Hu	31,80	–
Fu Zi	32,03	–
Fu Pen Zi	32,20	–
Jie Geng	32,27	–
Dang Gui Wei	32,46	–
Zhi Mu	33,54	–
San Qi	33,73	–
Mang Xiao	34,03	–
Ren Shen	34,24	–
Yu Zhu	34,38	–
Yin Yang Huo	34,62	–
Dang Gui	35,04	–
Shan Yu Rou	35,31	–
Zhi Ke	35,41	–
Ban Lan Gen	35,54	–
Hong Jing Tian	37,38	–
Guang Huo Xiang	37,88	–
Hou Po	38,00	–
Che Qian Zi	39,51	–
Huang Qin	40,37	–
Gan Cao	41,11	–
Ma Huang	41,29	–
Mu Gua	41,69	–
Qiang Huo	41,96	–
Wu Wei Zi	42,16	–
Gou Qi Zi	45,56	–
Huang Lian	47,74	–
Chuang Mu Xiang	48,16	–
Jing Jie	48,40	–
Sang Zhi	48,72	–
Long Yan Rou	49,36	–
Zi Hua Di Ding	49,45	–

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.

Kalibrierproben

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 37 934 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.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	3	72	8	24 517
Typ B	1	29	11	12 436
Typ C	0	0	0	857

Die Substanz/Substanzgruppe *Ci Wu Jia* 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	99,9893 % (> 99,9743 %)	90,0000 % (> 86,2500 %)
Typ B	99,9964 % (> 99,9667 %)	72,5000 % (> 65,0000 %)
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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62623	62623	0,00	2,74
62624	62624	0,00	2,85

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Da Huang**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60140-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Hua Shi	36,18	–
Mang Xiao	37,52	–

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.

Kalibrierproben

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 37 934 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.
- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

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

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

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	g212h0320023	1
Phytocomm	Da Huang	G212H0320321	2
PhytoComm	Da Huang	G212H0320321	1
Phytocomm	Da Huang	G212H0320521	3

- 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.

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

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	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 viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62495	62495	0,00	36,21
62496	62496	0,00	36,18

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Da Zao**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60055-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dang Gui	15,50	–
Long Dan (Cao)	20,96	–
Bing Lang	22,96	–
Mang Xiao	24,76	–
Chuan Niu Xi	26,68	–
Qin Jiao	27,04	–
Sang Zhi	27,42	–
Huang Qi	28,13	–
(Shi) Chang Pu	28,26	–
Shan Yu Rou	29,29	–
Chen Pi	29,49	–
Chuan Mu Tong	30,01	–
Mai Ya	31,13	–
He Huan Pi	32,73	–
Zhi Gan Cao	32,92	–
(Huai) Niu Xi	33,15	–
Mi Huan Jun	34,18	–
Mu Dan Pi	34,38	–
Jie Geng	34,67	–
E Zhu	35,55	–
Ba Ji Tian	36,06	–
Sha Shen (Bei)	37,04	–
Bai He	37,26	–
Tian Hua Fen	39,69	–
Fang Feng	39,89	–
Lai Fu Zi	39,90	–
Ji Li	40,11	–
Zi Su Zi	40,54	–
Chuan Lian Zi	40,60	–
Ju Hua	40,79	–
Xiang Fu	41,85	–
Yuan Zhi	41,89	–
Bai Zhi	43,25	–
Bai Zhu	44,09	–
Jiang Huang	48,53	–
Shan Yao	49,01	–
Du Huo	49,17	–
Sha Ren	50,02	–

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

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.

Kalibrierproben

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	G129H0316821	62539	40	beim Lieferant
PhytoComm	Da Zao	G129H0316821	62540	40	beim Lieferant
PhytoComm	Da Zao	G129H0316921	63007	40	beim Lieferant
PhytoComm	Da Zao	G129H0316921	63008	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 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.

- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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	G129H0316821	62539†	20
PhytoComm	Da Zao	G129H0316821	62540†	20
PhytoComm	Da Zao	G129H0316921	63007†	20
PhytoComm	Da Zao	G129H0316921	63008†	20

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	24 440
Typ B	0	80	0	12 397
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 % (> 99,9700 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9403 %)	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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62539	62539	0,00	15,75
62540	62540	0,00	15,50
63007	63007	0,00	19,11
63008	63008	0,00	19,11

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 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Dan Dou Chi**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60794-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Dan Dou Chi	2	0	1

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Xian Pi	3,23	–
Ce Bai Ye	4,17	–
Guang Huo Xiang	4,72	–
Ren Dong Teng	6,06	–
Ling Zhi	6,08	–
Lian Zi	8,13	–
Ye Jiao Teng	8,44	–
Shen Qu	8,61	–
She Gan	9,42	–
Mao Dong Qing	9,45	–
Tu Fu Ling	9,46	–
Yin Yang Huo	10,05	–
Zhu Ling	10,25	–
(Fen) Bi Xie	10,44	–
Jing Jie	10,56	–
Hou Po	10,72	–
Gu Sui Bu	10,77	–
Yu Jin	11,05	–
Suan Zao Ren	11,10	–
Chai Hu	11,28	–
Fu Pen Zi	12,17	–
Dan Shen	12,25	–
Chuan Xiong	12,67	–
Ji Li	13,41	–
Fu Zi	13,52	–
He Huan Pi	13,61	–
Shan Yao	13,68	–
Che Qian Zi	13,69	–
Rou Gui	13,80	–
Gan Cao	14,09	–
Pi Pa Ye	14,22	–
Lu Gen	14,39	–
Qiang Huo	14,76	–
Huo Ma Ren	15,63	–
Gou Teng	15,64	–
Zi Hua Di Ding	15,71	–
Yan Hu Suo	15,82	–
Bai Shao Yao	16,18	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sheng Jiang	16,31	–
Ji Xue Teng	16,42	–
Fu Ling	16,46	–
Lian Qiao	16,47	–
Jin Yin Hua	17,31	–
Gua Lou	17,50	–
Tian Hua Fen	17,55	–
Gui Zhi	17,75	–
Ma Huang Gen	17,79	–
Mu Zei	18,36	–
Ban Lan Gen	19,22	–
Ma Huang	19,24	–
Hong Jing Tian	19,82	–
Zhe Bei Mu	20,18	–
Jiao Gu Lan	20,41	–
Sha Ren	20,57	–
Tao Ren	21,06	–
Yi Yi Ren	21,63	–
Bo He	22,07	–
Cang Zhu	22,12	–
Zhi Gan Cao	22,18	–
Huang Bai	22,19	–
Di Gu Pi	22,36	–
Chen Pi	23,51	–
Du Zhong	24,01	–
Bai Zi Ren	24,13	–
Tai Zi Shen	24,32	–
Zhi Ke	24,58	–
Yuan Zhi	24,72	–
Chuang Mu Xiang	24,87	–
Ci Wu Jia	25,33	–
Ze Xie	25,97	–
Qing Pi	26,38	–
Yu Zhu	26,53	–
Fo Shou	26,81	–
Fu Xiao Mai	26,97	–
Gou Qi Zi	27,59	–
Ban Xia (Jiang)	28,75	–
Huang Lian	29,04	–
Wu Wei Zi	29,41	–
Zhu Ru	29,98	–
Ren Shen	30,02	–
Dang Gui Wei	30,33	–
Mang Xiao	32,29	–
Qing Hao	32,59	–
Dang Gui	32,61	–
Fu Shen	34,57	–
Bai Jiang Cao	34,63	–
San Qi	35,10	–
Jie Geng	35,41	–
Sang Zhi	35,69	–
Lai Fu Zi	36,51	–
Xie Bai	36,90	–
Huang Qin	37,10	–
Long Yan Rou	37,29	–
Chi Shao (Yao)	39,12	–
Ban Zhi Lian	39,37	–
Hong Hua	41,65	–
Shan Yu Rou	41,78	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ku Shen	44,33	–
Zhi Mu	45,81	–
Cang Er Zi	45,89	–
Bai Zhu	47,37	–
Pu Gong Ying	47,79	–
Mu Gua	48,98	–

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.

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Dan Dou Chi	G232HS239TK1	62793	40	beim Lieferant
PhytoComm	Dan Dou Chi	G232HS239TK1	62794	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dan Dou Chi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese 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
PhytoComm	Dan Dou Chi	G232HS239TK1	62793†	20
PhytoComm	Dan Dou Chi	G232HS239TK1	62794†	20

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 1 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dan Dou Chi*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Dan Dou Chi	G232HS239	1

- 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.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem 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	6	151	9	24 434
Typ B	4	67	13	12 393
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	99,9750 % (> 99,9600 %)	94,3750 % (> 92,5000 %)
Typ B	99,9500 % (> 99,9202 %)	83,7500 % (> 80,0000 %)
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.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62713	62713	0,00	3,23
62714	62714	0,00	4,12
62793	62793	0,00	4,17
62794	62794	0,00	4,39

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Dan Shen**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60030-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zi Hua Di Ding	4,63	–
Fu Zi	8,55	–
Huang Bai	9,01	–
Bo He	9,14	–
Gan Cao	10,27	–
Hou Po	10,64	–
Jin Yin Hua	10,64	–
Hong Jing Tian	10,92	–
Yin Yang Huo	11,52	–
Chai Hu	11,58	–
Qiang Huo	11,60	–
Zhi Ke	11,69	–
Fu Pen Zi	11,80	–
Jing Jie	12,36	–
Ye Jiao Teng	12,41	–
Jiao Gu Lan	12,82	–
Sha Ren	13,05	–
Dan Dou Chi	14,04	–
Ce Bai Ye	15,28	–
Ma Huang	15,49	–
Chuan Xiong	16,31	–
Yu Jin	16,43	–
Shan Yao	17,19	–
Mao Dong Qing	17,63	–
Bai Xian Pi	17,63	–
Zhi Gan Cao	17,87	–
Ren Dong Teng	18,11	–
Du Zhong	18,29	–
Pi Pa Ye	18,35	–
Guang Huo Xiang	18,57	–
Ji Xue Teng	18,64	–
Huang Lian	18,91	–
Suan Zao Ren	18,91	–
Tu Fu Ling	19,15	–
Qing Pi	19,24	–
Chuang Mu Xiang	19,39	–
Tian Hua Fen	19,57	–
Wu Wei Zi	20,24	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Lian Zi	20,27	–
Bai Shao Yao	20,34	–
Bai Jiang Cao	20,42	–
Gu Sui Bu	21,45	–
Yan Hu Suo	21,47	–
Che Qian Zi	21,58	–
She Gan	21,64	–
Di Gu Pi	22,11	–
Gua Lou	22,53	–
Hong Hua	22,55	–
Qing Hao	22,64	–
Lu Gen	22,67	–
Ban Lan Gen	22,83	–
Gou Qi Zi	23,15	–
Shen Qu	23,45	–
(Fen) Bi Xie	24,59	–
Lian Qiao	24,62	–
Cang Zhu	24,88	–
He Huan Pi	25,16	–
Ji Li	25,30	–
Yuan Zhi	26,12	–
Ling Zhi	26,20	–
Mu Zei	26,96	–
Ren Shen	27,19	–
Chi Shao (Yao)	27,31	–
Gou Teng	28,27	–
Zhu Ling	28,90	–
Pu Gong Ying	29,47	–
Mang Xiao	29,93	–
Rou Gui	30,19	–
Tao Ren	31,44	–
Cang Er Zi	31,82	–
Huang Qin	31,82	–
Sang Ye	32,00	–
Zhe Bei Mu	32,02	–
Huo Ma Ren	32,67	–
Jie Geng	33,04	–
Ban Zhi Lian	33,10	–
Chen Pi	33,15	–
Sheng Jiang	33,20	–
Ze Lan	33,57	–
Shan Yu Rou	34,58	–
Ma Huang Gen	35,03	–
Fu Ling	36,29	–
Xie Bai	36,86	–
Dang Gui	36,94	–
Sang Zhi	37,64	–
Gui Zhi	38,05	–
Ze Xie	38,05	–
Tai Zi Shen	38,11	–
Ku Shen	38,85	–
Dang Gui Wei	39,21	–
Long Yan Rou	39,31	–
Yu Zhu	39,41	–
San Qi	41,15	–
Ci Wu Jia	41,57	–
Bai Zi Ren	43,15	–
Ban Xia (Jiang)	43,34	–
Xi Xian Cao	44,15	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yi Yi Ren	44,41	–
Fo Shou	45,57	–
(Shi) Chang Pu	46,55	–
E Zhu	46,61	–
Niu Bang Zi	47,10	–
Zi Su Zi	47,28	–
Jiang Huang	47,92	–
Fu Shen	48,39	–
Lai Fu Zi	48,68	–
Nü Zhen Zi	48,80	–
Yi Mu Cao	49,23	–
Wu Mei	49,50	–
Huang Qi	49,69	–
Zhu Ru	50,03	–

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.

Kalibrierproben

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 37 934 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.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	G214H0441121	1
Phytocomm	Dan Shen	G214H0441221	1
PhytoComm	Dan Shen	G214H0441221	2
Phytocomm	Dan Shen	G214H0441322	1
PhytoComm	Dan Shen	G214H0441322	1
Phytocomm	Dan Shen	G214H0441522	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.

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

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	80	0	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
Typ C	0	0	9	848

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62573	62573	0,00	4,63
62574	62574	0,00	8,09

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Dan Zhu Ye**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60147-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yin Chen Hao	8,78	–
Sha Ren	12,81	–
Sang Bai Pi	14,04	–
Bu Gu Zhi	14,81	–
Jing Jie	15,35	–
Gu Sui Bu	18,42	–
He Shou Wu	18,63	–
Xuan Fu Hua	19,58	–
Sang Ji Sheng	22,40	–
Wu Zhu Yu	22,51	–
Du Zhong	22,56	–
Mang Xiao	23,95	–
He Huan Pi	24,61	–
Xian Mao	26,08	–
Wu Jia Pi	26,17	–
Yu Xing Cao	26,76	–
Chen Pi	30,18	–
Nü Zhen Zi	30,82	–
Tu Si Zi	31,30	–
Jin Qian Cao	31,74	–
(Sheng) Di Huang	32,37	–
Ge Gen	35,11	–
Jiang Huang	37,98	–
Gou Teng	38,66	–
Yi Mu Cao	39,17	–
Sang Ye	40,33	–
Ding Xiang	42,06	–
(Bai) Dou Kou	42,52	–
Hong Jing Tian	43,94	–
(Shi) Chang Pu	44,42	–
Xuan Shen	45,87	–
Zhi Shi	46,98	–
Hua Shi	47,55	–
Ji Li	48,21	–
Wu Yao	48,38	–
Xin Yi	48,39	–
Xiao Hui Xiang	48,84	–
Han Lian Cao	49,13	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Hua She She Cao	49,65	–
Shan Yao	50,36	–

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.

Kalibrierproben

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	G046H1105821	62581	40	beim Lieferant
PhytoComm	Dan Zhu Ye	G046H1105821	62582	40	beim Lieferant
PhytoComm	Dan Zhu Ye	G046H1105921	62903	40	beim Lieferant
PhytoComm	Dan Zhu Ye	G046H1105921	62904	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 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.
- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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	G046H1105821	62581†	20
PhytoComm	Dan Zhu Ye	G046H1105821	62582†	20
PhytoComm	Dan Zhu Ye	G046H1105921	62903†	20
PhytoComm	Dan Zhu Ye	G046H1105921	62904†	20

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	24 440
Typ B	0	80	0	12 397
Typ C	2	0	2	853

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9700 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9403 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,8140 % (> 99,2290 %)	k.A. (k.A.)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62581	62581	0,00	8,78
62582	62582	0,00	9,13
62903	62903	0,00	15,53
62904	62904	0,00	15,35

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 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Dang Gui**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60003-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Dang Gui	4	0	4

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Dang Gui* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Jie Geng	4,53	–
Cang Zhu	5,00	–
Dang Gui Wei	6,64	–
Gou Qi Zi	7,59	–
Yu Zhu	7,90	–
Chen Pi	10,17	–
Sang Zhi	11,03	–
Chuan Niu Xi	11,12	–
Gua Lou	11,20	–
San Qi	11,53	–
Du Huo	11,89	–
Long Yan Rou	11,90	–
Yuan Zhi	12,33	–
Zhi Mu	12,92	–
Ren Shen	13,10	–
Ban Lan Gen	14,03	–
Lian Qiao	14,59	–
Bai Shao Yao	14,72	–
Jin Yin Hua	14,76	–
Tian Hua Fen	14,85	–
Tai Zi Shen	14,89	–
Pi Pa Ye	15,34	–
Chuan Xiong	15,51	–
Mu Zei	16,02	–
Zhe Bei Mu	16,21	–
Ye Jiao Teng	16,22	–
Ze Xie	16,49	–
Ku Shen	16,58	–
Shan Yu Rou	16,59	–
Ren Dong Teng	17,13	–
Jiao Gu Lan	17,23	–
Ju Hua	17,37	–
Di Gu Pi	17,46	–
Hong Jing Tian	17,75	–
Bing Lang	18,00	–
Mu Gua	18,26	–
Fo Shou	18,94	–
Shan Yao	19,02	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dan Dou Chi	19,09	–
Chuan Lian Zi	19,15	–
He Huan Pi	19,26	–
Xiang Fu	19,53	–
Zhi Ke	19,64	–
Huang Qi	19,66	–
Ji Li	19,77	–
(Shi) Chang Pu	19,86	–
Ma Huang	20,01	–
Mu Dan Pi	20,34	–
Shen Qu	20,39	–
Chuang Mu Xiang	20,85	–
Ling Zhi	20,98	–
(Huai) Niu Xi	21,07	–
Lai Fu Zi	21,20	–
Ci Wu Jia	21,48	–
Suan Zao Ren	21,49	–
Tao Ren	21,56	–
Ba Ji Tian	21,92	–
Xie Bai	22,21	–
Fu Pen Zi	22,29	–
Qin Jiao	22,73	–
Bai Zhi	22,82	–
Bai Zi Ren	22,90	–
Lian Zi	23,13	–
Lu Gen	23,28	–
Hou Po	23,34	–
Gan Cao	23,39	–
Gou Teng	23,94	–
Fu Zi	23,98	–
Zhu Ru	23,99	–
E Zhu	24,33	–
Long Dan (Cao)	24,45	–
Sha Shen (Bei)	24,62	–
Fang Feng	24,77	–
Huang Qin	24,97	–
Rou Gui	25,14	–
Zhi Gan Cao	25,36	–
Dan Shen	25,55	–
Mi Huan Jun	25,76	–
Guang Huo Xiang	26,03	–
Gui Zhi	26,26	–
Wu Wei Zi	26,30	–
Huo Ma Ren	26,48	–
Gu Sui Bu	26,49	–
Ji Xue Teng	26,50	–
Wu Yao	26,61	–
Da Zao	26,75	–
Chuan Mu Tong	26,76	–
Mang Xiao	26,83	–
Ban Xia (Jiang)	26,85	–
Sheng Jiang	27,27	–
Tu Fu Ling	27,39	–
Yin Yang Huo	27,98	–
Fu Ling	28,60	–
Bai Zhu	28,81	–
Mai Ya	29,70	–
Bai He	29,74	–
Sha Ren	30,66	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yan Hu Suo	30,87	–
Jiang Huang	31,42	–
Bai Xian Pi	31,45	–
Zi Su Zi	31,48	–
Che Qian Zi	31,78	–
Zi Hua Di Ding	31,80	–
Mao Dong Qing	32,60	–
Chai Hu	32,65	–
Fu Xiao Mai	33,07	–
Mai Men Dong	34,07	–
Yi Yi Ren	34,93	–
(Fen) Bi Xie	35,14	–
Qiang Huo	35,41	–
She Gan	35,41	–
Ce Bai Ye	35,80	–
Chi Shao (Yao)	36,39	–
Sang Ji Sheng	36,77	–
Hong Hua	36,83	–
Ma Huang Gen	37,21	–
Yu Jin	38,05	–
Bai Hua She She Cao	38,52	–
He Shou Wu	38,63	–
(Bai) Dou Kou	39,70	–
Ban Zhi Lian	39,94	–
Gan Jiang	40,16	–
Bo He	40,40	–
Qing Pi	40,81	–
Fu Shen	41,89	–
Zhu Ling	42,10	–
Jing Jie	43,15	–
Xu Duan	43,42	–
Huang Lian	43,50	–
Xiao Hui Xiang	44,31	–
Huang Bai	45,35	–
Niu Bang Zi	46,26	–
Cang Er Zi	46,89	–
Xin Yi	47,34	–
Du Zhong	47,93	–
Ge Gen	49,30	–

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.

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Dang Gui	G022H1306921	62963	40	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Dang Gui	G022H1306921	62964	40	beim Lieferant
PhytoComm	Dang Gui	G022HS290TH1	62965	40	beim Lieferant
PhytoComm	Dang Gui	G022HS290TH1	62966	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Dang Gui*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 24 280 Spektren aus insgesamt 305 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *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
PhytoComm	Dang Gui	G022H1306921	62963†	20
PhytoComm	Dang Gui	G022H1306921	62964†	20
PhytoComm	Dang Gui	G022HS290TH1	62965†	20
PhytoComm	Dang Gui	G022HS290TH1	62966†	20

- 12 317 Spektren aus insgesamt 305 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	`G022H1306121`	1
Phytocomm	Dang Gui	`G022H1306422`	3
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	320	0	24 280
Typ B	0	152	8	12 317
Typ C	2	5	7	843

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9699 %)	100,0000 % (> 98,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9402 %)	95,0000 % (> 93,1250 %)
Typ C	99,8450 % (> 99,2573 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62413	62413	0,00	11,03
62414	62414	0,00	11,30
62649	62649	0,00	4,53
62650	62650	0,00	5,16
62963	62963	0,00	11,90
62964	62964	0,00	11,12
62965	62965	0,00	5,00
62966	62966	0,00	5,36

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Dang Gui Wei**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60308-2022-02-15`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Dang Gui Wei; Angelicae sinensis radix extremitas

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Jie Geng	6,29	–
Yuan Zhi	7,56	–
Bai Shao Yao	7,85	–
Gua Lou	8,11	–
Cang Zhu	8,28	–
Yu Zhu	9,14	–
Dang Gui	9,14	–
Zhi Mu	9,61	–
Pi Pa Ye	10,44	–
Fo Shou	10,60	–
San Qi	11,04	–
Chen Pi	11,84	–
Chuan Xiong	12,39	–
Shen Qu	13,69	–
Tian Hua Fen	13,73	–
Tai Zi Shen	13,77	–
Ye Jiao Teng	13,95	–
Zhe Bei Mu	13,99	–
Mu Gua	14,09	–
Gou Qi Zi	14,10	–
Mu Zei	14,78	–
Di Gu Pi	14,91	–
Ban Lan Gen	15,21	–
Shan Yao	15,44	–
Ji Li	15,47	–
Ren Dong Teng	15,57	–
Ku Shen	16,13	–
Jin Yin Hua	16,43	–
Bai Zi Ren	16,58	–
Ren Shen	16,63	–
Lai Fu Zi	16,72	–
Lian Qiao	16,88	–
He Huan Pi	17,32	–
Long Yan Rou	17,58	–
Lian Zi	17,72	–
Ze Xie	18,33	–
Ling Zhi	18,73	–
Ci Wu Jia	18,81	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zhu Ru	19,20	–
Xie Bai	19,92	–
Rou Gui	20,15	–
Sheng Jiang	20,55	–
Tu Fu Ling	20,76	–
Tao Ren	20,77	–
Jiao Gu Lan	20,79	–
Suan Zao Ren	20,98	–
Dan Dou Chi	21,38	–
Huo Ma Ren	21,47	–
Shan Yu Rou	21,63	–
Chuang Mu Xiang	22,95	–
Fu Zi	23,13	–
Lu Gen	23,24	–
Gou Teng	23,31	–
Fu Ling	23,48	–
Fu Pen Zi	23,57	–
Gui Zhi	23,61	–
Hong Jing Tian	24,07	–
Zhi Ke	24,23	–
Ban Xia (Jiang)	24,53	–
Gu Sui Bu	25,38	–
Hou Po	25,54	–
Fu Xiao Mai	25,71	–
Dan Shen	26,03	–
Ji Xue Teng	26,87	–
Ma Huang	26,90	–
Bai Xian Pi	26,95	–
Wu Wei Zi	27,88	–
Mao Dong Qing	27,94	–
Gan Cao	28,64	–
Huang Qin	28,69	–
Yi Yi Ren	30,28	–
Che Qian Zi	30,63	–
Chai Hu	30,96	–
Yin Yang Huo	31,51	–
Mang Xiao	31,94	–
Guang Huo Xiang	32,14	–
(Fen) Bi Xie	32,93	–
Ma Huang Gen	33,00	–
Ce Bai Ye	33,40	–
Yan Hu Suo	34,10	–
She Gan	35,18	–
Yu Jin	35,40	–
Sang Zhi	36,42	–
Mai Men Dong	36,76	–
Qiang Huo	36,92	–
Zhu Ling	38,60	–
Chi Shao (Yao)	38,61	–
Zhi Gan Cao	38,92	–
Fu Shen	39,89	–
Zi Hua Di Ding	41,50	–
Qing Pi	42,82	–
Bo He	43,52	–
Jing Jie	45,17	–
Hong Hua	45,38	–
Huang Lian	45,71	–
Chuan Lian Zi	47,43	–
Cang Er Zi	48,17	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sha Ren	48,33	–
Huang Qi	49,07	–
Huang Bai	49,22	–

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.

Kalibrierproben

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 37 934 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.
- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Dang Gui Wei	G312HS291SK1	62621†	20
PhytoComm	Dang Gui Wei	G312HS291SK1	62622†	20

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	24 520
Typ B	3	39	1	12 434
Typ C	0	0	0	857

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	99,9821 % (> 99,9524 %)	97,5000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8345 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	6,36
62622	62622	0,00	6,29

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Di Fu Zi**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`10002264-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Mang Xiao	23,68	–
Guang Huo Xiang	32,70	–
Hua Shi	46,19	–
Wu Mei	54,59	–

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.

Kalibrierproben

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 37 934 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.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

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

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

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

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

dell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	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.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62737	62737	0,00	23,70
62738	62738	0,00	23,68

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Di Gu Pi**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60036-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sheng Jiang	4,73	–
He Huan Pi	4,80	–
Gui Zhi	5,65	–
Sha Shen (Bei)	5,80	–
Ci Wu Jia	5,91	–
Zhu Ru	6,95	–
Bai Shao Yao	7,59	–
Ban Xia (Jiang)	8,02	–
Fu Xiao Mai	9,04	–
Sang Zhi	9,34	–
Lai Fu Zi	9,59	–
Tao Ren	9,70	–
Bai Zi Ren	10,42	–
Yi Yi Ren	10,60	–
Ji Li	10,80	–
Rou Gui	10,83	–
Zhe Bei Mu	10,91	–
Shen Qu	11,07	–
Lian Zi	11,77	–
Gan Jiang	11,96	–
Fu Ling	12,98	–
Tai Zi Shen	13,56	–
Chuan Lian Zi	13,82	–
Ye Jiao Teng	14,13	–
Gou Teng	14,27	–
Mi Huan Jun	14,43	–
E Zhu	14,45	–
Huo Ma Ren	14,81	–
Fo Shou	14,82	–
Tian Hua Fen	15,02	–
Ling Zhi	15,11	–
Mu Zei	15,19	–
Yan Hu Suo	15,27	–
Gua Lou	15,75	–
Bai Xian Pi	15,88	–
Ji Xue Teng	16,85	–
Jie Geng	17,53	–
Dang Gui	17,64	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chuan Mu Tong	17,66	–
Zi Su Zi	17,90	–
Yuan Zhi	19,07	–
Pi Pa Ye	19,41	–
Shan Yao	19,42	–
Gu Sui Bu	19,70	–
Jiang Huang	20,32	–
(Huai) Niu Xi	20,99	–
Ze Xie	21,02	–
Ma Huang Gen	21,25	–
Lu Gen	21,51	–
Mai Ya	21,52	–
Cang Er Zi	22,15	–
Long Dan (Cao)	22,72	–
Lian Qiao	22,75	–
Ren Dong Teng	23,10	–
Tu Fu Ling	23,28	–
Yu Jin	23,35	–
(Bai) Dou Kou	24,05	–
Chi Shao (Yao)	24,07	–
Chuan Xiong	24,11	–
Suan Zao Ren	24,13	–
Mang Xiao	24,29	–
Fu Shen	24,56	–
Bai Zhu	24,83	–
(Shi) Chang Pu	25,57	–
Jin Yin Hua	25,81	–
Sha Ren	25,92	–
Qiang Huo	25,96	–
Niu Bang Zi	26,06	–
Huang Qi	26,48	–
Zhi Gan Cao	26,69	–
Zhu Ling	26,75	–
Chen Pi	27,17	–
Bai He	27,23	–
Zhi Mu	27,34	–
Mu Gua	27,44	–
Wu Wei Zi	28,89	–
Cang Zhu	29,33	–
Fu Zi	29,45	–
Chuan Niu Xi	30,11	–
(Fen) Bi Xie	30,37	–
Ce Bai Ye	30,46	–
Fu Pen Zi	31,14	–
Shan Yu Rou	31,17	–
Chai Hu	31,24	–
Jiao Gu Lan	31,43	–
Qin Jiao	31,72	–
Ren Shen	31,82	–
Ban Zhi Lian	32,27	–
Dan Dou Chi	32,35	–
Ku Shen	32,66	–
San Qi	32,74	–
Dang Gui Wei	32,75	–
Bo He	32,87	–
Dan Shen	32,88	–
Zhi Ke	32,92	–
She Gan	33,82	–
Bai Zhi	34,06	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yu Zhu	34,19	–
Gan Cao	34,69	–
Da Zao	34,72	–
Zi Hua Di Ding	35,26	–
Xiang Fu	35,66	–
Hou Po	35,82	–
Huang Qin	36,01	–
Ban Lan Gen	36,08	–
Mao Dong Qing	36,18	–
Yin Yang Huo	36,60	–
Pu Gong Ying	37,20	–
Gou Qi Zi	37,46	–
Xiao Hui Xiang	38,22	–
Chuang Mu Xiang	38,54	–
Che Qian Zi	39,34	–
Xie Bai	39,78	–
Guang Huo Xiang	40,31	–
Bai Hua She She Cao	40,79	–
Huang Lian	42,08	–
Ma Huang	42,31	–
Jing Jie	42,55	–
Du Huo	42,91	–
Huang Bai	42,93	–
Du Zhong	43,43	–
Qing Pi	44,84	–
Hong Jing Tian	45,45	–
Yi Mu Cao	45,76	–
Dong Gua Zi	45,90	–
Mu Dan Pi	46,69	–
Ba Ji Tian	47,53	–
Sang Ji Sheng	47,62	–
Wu Yao	49,77	–
Long Yan Rou	49,79	–
Sang Ye	49,90	–
Ju Hua	50,04	–

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.

Kalibrierproben

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	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
PhytoComm	Di Gu Pi	G149H0601922	62997	40	beim Lieferant
PhytoComm	Di Gu Pi	G149H0601922	62998	40	beim Lieferant

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 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.

- 24 360 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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	G149H0601821	62347†	20
PhytoComm	Di Gu Pi	G149H0601821	62348†	20
PhytoComm	Di Gu Pi	G149HS101SK1	62691†	20
PhytoComm	Di Gu Pi	G149HS101SK1	62692†	20
PhytoComm	Di Gu Pi	G149H0601922	62997†	20
PhytoComm	Di Gu Pi	G149H0601922	62998†	20

- 12 357 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

- 4 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *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	238	2	24 360
Typ B	7	118	2	12 350
Typ C	3	1	3	850

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 % (> 99,9699 %)	99,1667 % (> 97,9167 %)
Typ B	99,9429 % (> 99,9130 %)	98,3333 % (> 95,8333 %)
Typ C	99,6589 % (> 99,0724 %)	k.A. (k.A.)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62347	62347	0,00	9,34
62348	62348	0,00	9,72
62691	62691	0,00	5,09
62692	62692	0,00	4,73
62997	62997	0,00	5,80
62998	62998	0,00	6,45

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ding Xiang**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`50309-2022-02-15`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ding Xiang; Caryophylli flos

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ding Xiang* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Ding Xiang	1	0	0

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ding 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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Mang Xiao	18,73	–
(Sheng) Di Huang	24,06	–
Yu Xing Cao	24,72	–
Xian Mao	24,87	–
Jin Qian Cao	27,56	–
Jing Jie	30,69	–
Du Zhong	34,30	–
Sang Ye	34,40	–
Ge Gen	36,35	–
Shu Di (Huang)	38,35	–
Wu Jia Pi	39,36	–
Dan Zhu Ye	40,04	–
Sang Ji Sheng	41,87	–
Xuan Shen	44,52	–
Hua Shi	47,28	–
Guang Huo Xiang	47,78	–
Gou Teng	50,04	–

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

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ding Xiang* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Ding Xiang	G058H0210021	63013	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ding Xiang	G058H0210021	63014	40	beim Lieferant

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ding Xiang*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Ding 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	Ding Xiang	G058H0210021	63013†	20
PhytoComm	Ding Xiang	G058H0210021	63014†	20

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Ding Xiang	G058H0210021	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 *Ding Xiang* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ding 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	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
Typ C	0	0	1	856

Die Substanz/Substanzgruppe *Ding 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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	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.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
63013	63013	0,00	18,84
63014	63014	0,00	18,73

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Dong Gua Zi**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60202-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ku Shen	29,73	–
Shan Yao	30,81	–
Shen Qu	34,98	–
Mang Xiao	37,56	–
Di Gu Pi	47,16	–
Cang Er Zi	48,77	–
Bai Shao Yao	49,23	–
Chi Shao (Yao)	49,50	–
Sang Zhi	49,85	–
Wu Wei Zi	50,71	–

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.

Kalibrierproben

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 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

- 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.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 1 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Dong Gua Zi*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

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

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	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	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.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62513	62513	0,00	29,73
62514	62514	0,00	29,90

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

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 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Du Huo**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`10005053-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dang Gui	9,05	–
Chuan Niu Xi	10,50	–
Bing Lang	18,27	–
(Shi) Chang Pu	18,36	–
Chuan Lian Zi	18,81	–
Sang Zhi	19,80	–
Huang Qi	20,04	–
Shan Yu Rou	20,63	–
Bai Zhi	21,32	–
Ju Hua	21,43	–
Chen Pi	22,04	–
Xiang Fu	22,72	–
Ji Li	23,58	–
Zhi Gan Cao	25,12	–
Tian Hua Fen	25,49	–
(Huai) Niu Xi	26,11	–
Mu Dan Pi	26,65	–
Mang Xiao	27,14	–
Fang Feng	27,68	–
Ba Ji Tian	27,83	–
E Zhu	28,07	–
Jie Geng	28,67	–
Zi Su Zi	30,81	–
Bai Zhu	31,34	–
Di Gu Pi	31,42	–
Mi Huan Jun	31,72	–
Wu Yao	32,74	–
Sha Ren	32,93	–
He Huan Pi	33,01	–
Shan Yao	33,04	–
Jiang Huang	33,42	–
Lian Qiao	33,71	–
Qin Jiao	33,73	–
Gua Lou	33,76	–
Da Zao	34,73	–
Yan Hu Suo	35,50	–
Zhi Ke	36,24	–
Sha Shen (Bei)	36,62	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Lai Fu Zi	36,63	–
Chi Shao (Yao)	37,62	–
Bai Hua She She Cao	38,40	–
Gu Sui Bu	38,56	–
(Bai) Dou Kou	38,88	–
Ku Shen	40,02	–
Long Dan (Cao)	40,03	–
Yuan Zhi	42,10	–
Gan Jiang	42,20	–
Sang Ji Sheng	42,36	–
Xu Duan	43,08	–
Chuan Mu Tong	44,30	–
Xiao Hui Xiang	44,62	–
Niu Bang Zi	44,94	–
Wu Wei Zi	45,33	–
He Shou Wu	45,93	–
Mai Ya	46,02	–
Bai He	47,56	–
Hong Jing Tian	47,66	–
Cang Er Zi	47,67	–
Mao Dong Qing	48,54	–
Pu Gong Ying	48,59	–
Du Zhong	48,68	–
Tu Fu Ling	49,29	–
Jin Yin Hua	49,47	–
Xin Yi	49,67	–
Huang Lian	49,97	–

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.

Kalibrierproben

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	G021H1610921	63021	40	beim Lieferant
PhytoComm	Du Huo	G021H1610921	63022	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 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.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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	G021H1610921	63021†	20
PhytoComm	Du Huo	G021H1610921	63022†	20

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	G021H1610421	2
Phytocomm	Du Huo	g021h610221	1

- 854 Spektren von 13 *Apo-Ident*-Kunden aus 517 Chargen von 215 weiteren Substanzen. Diese

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Spektren wurden durch *Apo-Ident*-Kunden aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
Typ C	0	0	3	854

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	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 viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
63021	63021	0,00	9,05
63022	63022	0,00	9,08

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Du Zhong**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60214-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Qing Hao	4,20	–
Mao Dong Qing	4,79	–
Yu Jin	5,09	–
Qiang Huo	7,49	–
Chai Hu	7,78	–
Sha Ren	7,89	–
Ling Zhi	8,14	–
Bo He	8,24	–
Hou Po	9,11	–
Jing Jie	9,17	–
Bai Jiang Cao	9,91	–
Zi Hua Di Ding	10,10	–
Bai Xian Pi	11,24	–
Yin Yang Huo	11,29	–
Fu Zi	11,68	–
Dan Dou Chi	12,67	–
Qing Pi	13,38	–
Yan Hu Suo	13,80	–
Jiao Gu Lan	14,26	–
Ye Jiao Teng	14,76	–
Ce Bai Ye	15,09	–
Shen Qu	15,10	–
Shan Yao	15,56	–
Dan Shen	16,57	–
Che Qian Zi	16,68	–
Fu Pen Zi	16,97	–
Pi Pa Ye	17,10	–
Ji Li	17,67	–
Hong Jing Tian	18,45	–
Ren Dong Teng	18,49	–
Tu Fu Ling	18,77	–
Chuan Xiong	18,78	–
Yin Chen Hao	18,80	–
Tian Hua Fen	19,13	–
Huang Bai	19,15	–
Zhu Ling	19,22	–
Dan Zhu Ye	19,33	–
Lian Zi	19,65	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Wu Jia Pi	19,66	–
Guang Huo Xiang	19,91	–
Huang Lian	21,17	–
Ma Huang	21,44	–
Zhi Ke	21,91	–
Ji Xue Teng	22,02	–
Pu Gong Ying	22,03	–
Gu Sui Bu	22,24	–
Jin Yin Hua	23,29	–
Wu Wei Zi	23,36	–
Ze Lan	24,24	–
Lian Qiao	24,27	–
Mang Xiao	24,48	–
Xi Xian Cao	24,53	–
Di Gu Pi	25,25	–
He Huan Pi	26,02	–
Ban Lan Gen	26,07	–
Bai Shao Yao	26,23	–
Sang Ji Sheng	26,29	–
Bu Gu Zhi	27,05	–
Gua Lou	27,28	–
Ren Shen	27,60	–
Nü Zhen Zi	27,82	–
Gou Teng	27,95	–
Suan Zao Ren	28,31	–
Yuan Zhi	29,36	–
Ma Huang Gen	29,59	–
(Fen) Bi Xie	29,92	–
He Shou Wu	29,93	–
Xuan Fu Hua	30,23	–
Zhe Bei Mu	30,39	–
Sheng Jiang	30,47	–
Gan Cao	30,99	–
Jin Qian Cao	31,04	–
Rou Gui	31,35	–
Cang Zhu	31,52	–
Sang Ye	31,73	–
Xuan Shen	31,89	–
Gou Qi Zi	32,14	–
She Gan	32,51	–
Chuang Mu Xiang	32,53	–
Ding Xiang	32,80	–
Mu Zei	32,94	–
Yi Mu Cao	33,07	–
Fu Ling	33,35	–
Lu Gen	33,42	–
Sang Bai Pi	33,88	–
Yi Yi Ren	35,58	–
Hong Hua	35,62	–
Zhi Gan Cao	35,66	–
E Zhu	35,68	–
Wu Zhu Yu	35,72	–
Cang Er Zi	35,84	–
Huo Ma Ren	35,85	–
Gui Zhi	36,84	–
Jiang Huang	37,48	–
Zhi Shi	38,25	–
Ban Zhi Lian	38,92	–
Chi Shao (Yao)	39,48	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yu Xing Cao	39,52	–
Tao Ren	39,87	–
Wu Mei	39,88	–
Sang Zhi	40,28	–
Ge Gen	41,17	–
Xin Yi	41,26	–
Chen Pi	41,69	–
Jie Geng	42,61	–
Tai Zi Shen	42,93	–
Xie Bai	43,15	–
Shan Yu Rou	43,39	–
Bai Zi Ren	43,40	–
Huang Qin	44,13	–
Ze Xie	44,86	–
Zhu Ru	45,06	–
Niu Bang Zi	45,35	–
Ban Xia (Jiang)	46,21	–
Ci Wu Jia	47,02	–
Yu Zhu	47,99	–
Xia Ku Cao	48,47	–
Dang Gui	48,70	–
Fu Xiao Mai	49,45	–
San Qi	49,58	–
Hua Shi	49,58	–
Fu Shen	49,80	–
Sha Shen (Bei)	49,90	–

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.

Kalibrierproben

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 37 934 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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 24 360 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 12 357 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Du Zhong	g101h0736021	1
Phytocomm	Du Zhong	G101H0736321	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	24 360
Typ B	1	118	2	12 356
Typ C	0	1	7	849

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 % (> 99,9699 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	99,9929 % (> 99,9630 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62335	62335	0,00	12,52
62336	62336	0,00	13,01
62579	62579	0,00	4,79
62580	62580	0,00	4,98
62729	62729	0,00	4,20
62730	62730	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 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**E Zhu**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`50344-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ji Li	15,45	–
Jiang Huang	17,25	–
Cang Er Zi	17,37	–
Sha Shen (Bei)	17,91	–
Gan Jiang	19,17	–
(Bai) Dou Kou	22,11	–
Di Gu Pi	22,13	–
Mang Xiao	23,29	–
Yan Hu Suo	23,44	–
Sha Ren	23,97	–
Zi Su Zi	24,69	–
He Huan Pi	24,83	–
Niu Bang Zi	26,51	–
Lai Fu Zi	27,84	–
Chuan Lian Zi	28,13	–
Sang Zhi	29,14	–
Shan Yao	32,50	–
Chen Pi	33,25	–
Mi Huan Jun	35,34	–
Suan Zao Ren	38,75	–
Mai Ya	39,53	–
Chuan Mu Tong	39,65	–
Dang Gui	39,66	–
Bai Hua She She Cao	39,93	–
(Huai) Niu Xi	40,42	–
Fu Ling	41,35	–
Long Dan (Cao)	42,17	–
Rou Gui	42,25	–
Huang Lian	42,32	–
Du Huo	42,78	–
Ban Zhi Lian	43,37	–
Wang Bu Liu Xing	43,84	–
Tian Hua Fen	44,15	–
Lian Qiao	44,19	–
(Shi) Chang Pu	44,34	–
Du Zhong	44,58	–
Da Zao	44,78	–
Chuan Niu Xi	46,80	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Xi Xian Cao	46,92	–
Zhi Ke	47,66	–
Huang Qi	47,84	–
Qiang Huo	48,08	–
Xiang Fu	48,64	–
Lian Zi	49,29	–
Xin Yi	49,61	–
Dan Dou Chi	50,44	–

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.

Kalibrierproben

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 37 934 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.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	G083H1110222	2
Phytocomm	E Zhu	h1110021	1
Phytocomm	E Zhu	H1110021	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 *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	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
Typ C	2	0	4	851

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,8062 % (> 99,2197 %)	k.A. (k.A.)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62515	62515	0,00	15,45
62516	62516	0,00	15,79

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 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Fang Feng**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`50261-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chen Pi	17,02	–
Ju Hua	19,77	–
Hong Jing Tian	21,56	–
Mang Xiao	25,68	–
Chuan Lian Zi	28,50	–
Shan Yu Rou	28,69	–
Chuan Niu Xi	28,75	–
Gu Sui Bu	29,07	–
(Shi) Chang Pu	30,14	–
Sang Bai Pi	30,22	–
Sha Ren	30,88	–
Gua Lou	30,99	–
Sang Ji Sheng	31,31	–
Dang Gui	31,62	–
Xiang Fu	32,12	–
Yi Mu Cao	33,18	–
Wu Zhu Yu	33,25	–
He Huan Pi	34,14	–
Huang Qi	35,63	–
Ku Shen	36,19	–
Jiang Huang	36,71	–
Ba Ji Tian	37,08	–
Wu Yao	37,62	–
Mu Dan Pi	38,03	–
Bing Lang	38,79	–
Zhi Gan Cao	41,38	–
Ge Gen	42,06	–
Yin Chen Hao	42,33	–
Ji Li	43,35	–
He Shou Wu	44,23	–
Sang Zhi	44,67	–
Xu Duan	44,68	–
Dan Zhu Ye	45,01	–
Shan Yao	45,13	–
Chi Shao (Yao)	45,72	–
Xiao Hui Xiang	45,75	–
Cang Er Zi	45,86	–
Nü Zhen Zi	46,41	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Xin Yi	48,25	–
E Zhu	49,14	–
Tian Hua Fen	49,57	–

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.

Kalibrierproben

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	G217H0728922	62859	40	beim Lieferant
PhytoComm	Fang Feng	G217H0728922	62860	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 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.
- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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	G217H0728922	62859†	20
PhytoComm	Fang Feng	G217H0728922	62860†	20

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	g217h0728221	1
Phytocomm	Fang Feng	G217H0728521	3
PhytoComm	Fang Feng	G217H0728521	2
Phytocomm	Fang Feng	g217h0728923	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 *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	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
Typ C	1	0	7	849

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:

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62859	62859	0,00	17,02
62860	62860	0,00	17,26

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 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Fo Shou**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60119-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gua Lou	4,62	–
Ye Jiao Teng	9,33	–
Mu Zei	10,81	–
Bai Shao Yao	11,69	–
Tao Ren	11,97	–
Tai Zi Shen	12,17	–
Rou Gui	13,02	–
He Huan Pi	13,04	–
Ze Xie	13,18	–
Di Gu Pi	14,06	–
Shen Qu	14,20	–
Chen Pi	14,27	–
Yu Zhu	14,61	–
Lai Fu Zi	14,84	–
Jin Yin Hua	15,00	–
Lian Zi	15,00	–
Ban Xia (Jiang)	15,37	–
Ci Wu Jia	15,40	–
Zhe Bei Mu	15,51	–
Gui Zhi	15,86	–
Yuan Zhi	16,55	–
Ling Zhi	16,60	–
Zhi Mu	16,65	–
Bai Zi Ren	16,69	–
Cang Zhu	16,70	–
Jie Geng	16,70	–
Pi Pa Ye	16,76	–
Tian Hua Fen	16,83	–
Chuan Xiong	16,92	–
Ji Li	16,93	–
Sheng Jiang	17,11	–
Bai Xian Pi	18,00	–
Dang Gui Wei	18,10	–
Fu Xiao Mai	18,36	–
Lu Gen	18,69	–
Gu Sui Bu	18,97	–
Fu Ling	18,98	–
Gou Teng	19,07	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tu Fu Ling	19,51	–
Dang Gui	19,67	–
Ren Dong Teng	20,24	–
Zhu Ru	20,43	–
Ban Lan Gen	20,59	–
San Qi	20,70	–
Suan Zao Ren	21,07	–
Huo Ma Ren	21,41	–
Ji Xue Teng	22,67	–
Shan Yao	22,69	–
Ma Huang Gen	23,54	–
Mu Gua	24,07	–
Ren Shen	24,40	–
Lian Qiao	24,73	–
Yi Yi Ren	25,89	–
Long Yan Rou	26,11	–
Ma Huang	26,59	–
Fu Pen Zi	26,75	–
(Fen) Bi Xie	27,77	–
Fu Shen	27,82	–
Jiao Gu Lan	27,85	–
Shan Yu Rou	28,19	–
Dan Shen	28,34	–
Fu Zi	28,52	–
Zhi Ke	28,62	–
Dan Dou Chi	29,04	–
She Gan	29,75	–
Hong Jing Tian	29,89	–
Gou Qi Zi	30,17	–
Huang Qin	31,13	–
Yu Jin	31,60	–
Ku Shen	31,64	–
Mang Xiao	31,89	–
Ce Bai Ye	32,41	–
Yin Yang Huo	32,45	–
Xie Bai	32,77	–
Chai Hu	33,11	–
Mao Dong Qing	33,29	–
Chuang Mu Xiang	33,59	–
Guang Huo Xiang	35,16	–
Hou Po	35,44	–
Yan Hu Suo	35,97	–
Zhu Ling	36,62	–
Wu Wei Zi	36,81	–
Sang Zhi	39,13	–
Gan Cao	39,77	–
Che Qian Zi	40,12	–
Qiang Huo	40,72	–
Jing Jie	43,25	–
Mai Men Dong	44,53	–
Chi Shao (Yao)	45,64	–
Chuan Lian Zi	45,82	–
Zi Hua Di Ding	46,26	–
Huang Lian	48,15	–
Bai Zhu	48,79	–
Bo He	49,16	–

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

stanz/Substanzgruppe *Fo Shou* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die 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 37 934 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.
- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	24 519
Typ B	0	39	1	12 437
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	99,9976 % (> 99,9827 %)	98,7500 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	6,62
62420	62420	0,00	4,62

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Fu Ling**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`50260-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Fu Ling	3	0	4

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Fu Ling* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yi Yi Ren	4,55	–
Gui Zhi	6,82	–
Fu Shen	7,02	–
Rou Gui	8,29	–
Ma Huang Gen	8,76	–
Sheng Jiang	8,85	–
He Huan Pi	9,15	–
Fu Xiao Mai	10,01	–
Gou Teng	10,53	–
Ji Xue Teng	12,57	–
Mu Zei	12,83	–
Lai Fu Zi	13,34	–
Zhu Ru	14,13	–
Ling Zhi	14,28	–
Ban Xia (Jiang)	14,97	–
Di Gu Pi	15,15	–
Bai Xian Pi	15,70	–
Lian Zi	15,80	–
Ci Wu Jia	16,46	–
Ji Li	16,78	–
Tao Ren	16,83	–
Ren Dong Teng	18,56	–
Huo Ma Ren	19,42	–
Zhu Ling	19,62	–
Gu Sui Bu	19,70	–
Lu Gen	20,32	–
Bai Zi Ren	20,73	–
She Gan	20,96	–
(Fen) Bi Xie	22,00	–
Fo Shou	22,25	–
Bai Shao Yao	22,32	–
Ye Jiao Teng	22,59	–
Ce Bai Ye	23,08	–
Tai Zi Shen	23,14	–
Shen Qu	23,95	–
Zhe Bei Mu	26,39	–
Yu Jin	26,46	–
Suan Zao Ren	26,56	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dan Dou Chi	26,76	–
Tu Fu Ling	28,45	–
Gua Lou	29,73	–
Chen Pi	30,10	–
Shan Yao	31,12	–
Mao Dong Qing	31,36	–
Yuan Zhi	31,48	–
Chai Hu	31,93	–
Tian Hua Fen	32,05	–
Ze Xie	32,18	–
Mang Xiao	32,77	–
Chuan Xiong	33,51	–
Dan Shen	35,50	–
Lian Qiao	35,94	–
Pi Pa Ye	36,19	–
Yan Hu Suo	36,43	–
Jiao Gu Lan	37,40	–
Yin Yang Huo	37,44	–
Dang Gui Wei	37,66	–
Ren Shen	39,90	–
Zhi Mu	40,41	–
Hong Jing Tian	40,46	–
Zhi Ke	41,18	–
Guang Huo Xiang	41,55	–
Yu Zhu	41,63	–
San Qi	42,06	–
Che Qian Zi	43,03	–
Ban Lan Gen	43,32	–
Jie Geng	43,49	–
Dang Gui	43,59	–
Shan Yu Rou	43,71	–
Cang Zhu	43,72	–
Qiang Huo	43,99	–
Jin Yin Hua	44,55	–
Fu Zi	45,02	–
Gan Cao	45,13	–
Wu Wei Zi	45,29	–
Huang Qin	45,40	–
Zi Hua Di Ding	46,16	–
Sang Zhi	46,17	–
Jing Jie	47,83	–
Sha Ren	48,77	–
Hou Po	48,91	–
Huang Lian	49,16	–
Ma Huang	49,38	–
Fu Pen Zi	49,57	–
Bai Zhu	50,15	–

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.

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Fu Ling	G200HS211TK1	62849	40	beim Lieferant
PhytoComm	Fu Ling	G200HS211TK1	62850	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fu Ling*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 24 360 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 120 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fu 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
PhytoComm	Fu Ling	G200HS211TK1	62849†	20
PhytoComm	Fu Ling	G200HS211TK1	62850†	20

- 12 357 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	G200H1019221	1
Phytocomm	Fu Ling	g200h1019321	3
Phytocomm	Fu Ling	G200H1019321	1
PhytoComm	Fu Ling	G200H1019321	1
Phytocomm	Fu Ling	G200H1019522	2
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	240	0	24 360
Typ B	0	119	1	12 357
Typ C	1	0	12	844

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9699 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9402 %)	99,1667 % (> 96,6667 %)
Typ C	99,7674 % (> 99,1798 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz 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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	9,51
62430	62430	0,00	8,75
62597	62597	0,00	9,39
62598	62598	0,00	9,04
62849	62849	0,00	4,55
62850	62850	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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Fu Pen Zi**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60044-2022-02-15`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Fu Pen Zi; Rubi chingii fructus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Fu Pen Zi* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Fu Pen Zi	1	0	1

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Fu Pen 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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fu Zi	5,93	–
Hou Po	7,64	–
Yan Hu Suo	7,91	–
Guang Huo Xiang	8,22	–
Gan Cao	8,24	–
She Gan	9,01	–
Dan Dou Chi	10,43	–
Gu Sui Bu	10,51	–
Zi Hua Di Ding	11,03	–
Ma Huang	11,49	–
Jin Yin Hua	12,22	–
Hong Jing Tian	12,42	–
Pi Pa Ye	12,53	–
Dan Shen	12,86	–
Qiang Huo	12,87	–
Yin Yang Huo	13,09	–
Shan Yao	13,44	–
Ce Bai Ye	13,75	–
Ye Jiao Teng	14,04	–
Tian Hua Fen	14,12	–
Chai Hu	14,43	–
Mu Zei	14,48	–
Ren Dong Teng	14,57	–
Jing Jie	15,68	–
Che Qian Zi	16,09	–
Lu Gen	16,20	–
Yu Jin	16,34	–
Zhi Ke	16,60	–
Bai Shao Yao	16,66	–
Ban Lan Gen	16,81	–
Zhi Gan Cao	17,76	–
Bai Xian Pi	17,87	–
Qing Pi	17,94	–
Zhu Ling	18,17	–
Chuan Xiong	18,40	–
(Fen) Bi Xie	18,71	–
Huang Lian	18,88	–
Suan Zao Ren	19,29	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
He Huan Pi	19,89	–
Ji Xue Teng	20,03	–
Ze Xie	20,08	–
Jiao Gu Lan	20,23	–
Tu Fu Ling	20,34	–
Sha Ren	20,35	–
Lian Qiao	20,44	–
Wu Wei Zi	20,62	–
Du Zhong	21,17	–
Ren Shen	21,21	–
Mao Dong Qing	21,25	–
Bo He	21,46	–
Shen Qu	21,64	–
Gua Lou	22,04	–
Ji Li	22,35	–
Zhe Bei Mu	22,48	–
Tao Ren	22,53	–
Huang Bai	22,95	–
Lian Zi	23,00	–
Cang Zhu	24,14	–
Ling Zhi	24,64	–
Gou Qi Zi	24,81	–
Sheng Jiang	25,12	–
Huo Ma Ren	25,91	–
Di Gu Pi	27,19	–
Yuan Zhi	27,24	–
Jie Geng	27,26	–
Hong Hua	27,33	–
Gou Teng	27,33	–
Tai Zi Shen	27,64	–
Gui Zhi	27,80	–
Huang Qin	27,91	–
Fu Ling	28,16	–
Qing Hao	28,79	–
Chen Pi	28,81	–
Rou Gui	29,67	–
Bai Jiang Cao	29,94	–
Sang Ye	30,37	–
Bai Zi Ren	30,55	–
Mang Xiao	31,09	–
Dang Gui	31,43	–
Chuang Mu Xiang	31,49	–
Ku Shen	31,51	–
Yu Zhu	32,15	–
Lai Fu Zi	32,66	–
Ban Xia (Jiang)	33,39	–
Chi Shao (Yao)	33,52	–
San Qi	33,69	–
Shan Yu Rou	33,78	–
Xie Bai	35,33	–
Ci Wu Jia	35,37	–
Ma Huang Gen	35,51	–
Dang Gui Wei	35,52	–
Pu Gong Ying	37,65	–
Zhu Ru	37,67	–
Cang Er Zi	38,81	–
Sang Zhi	39,78	–
Yi Yi Ren	39,95	–
Ze Lan	40,49	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fu Xiao Mai	42,78	–
Zhi Mu	43,32	–
Long Yan Rou	43,75	–
Fu Shen	44,80	–
Fo Shou	45,31	–
Ban Zhi Lian	45,45	–
Xi Xian Cao	46,66	–
Mu Gua	47,02	–

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

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Fu Pen Zi* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Fu Pen Zi	G213HS343TH1	62855	40	beim Lieferant
PhytoComm	Fu Pen Zi	G213HS343TH1	62856	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fu Pen Zi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese 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 Pen Zi	G213HS343TH1	62855†	20
PhytoComm	Fu Pen Zi	G213HS343TH1	62856†	20

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Fu Pen 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	Fu Pen Zi	g213h1813122	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 *Fu Pen 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 Pen 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	24 520
Typ B	0	39	1	12 437
Typ C	0	0	1	856

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

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	97,5000 % (> 90,0000 %)
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.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62855	62855	0,00	6,75
62856	62856	0,00	5,93

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Fu Shen**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60004-2022-02-15`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Fu Shen; Poriae cocos sclerotium pararadicis

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Rou Gui	6,61	–
Yi Yi Ren	6,83	–
Ma Huang Gen	7,63	–
Fu Ling	8,97	–
Gui Zhi	13,31	–
Fu Xiao Mai	13,70	–
Sheng Jiang	14,01	–
He Huan Pi	16,31	–
Ji Xue Teng	17,69	–
Ban Xia (Jiang)	18,86	–
Gou Teng	18,97	–
Zhu Ru	19,94	–
Bai Shao Yao	20,26	–
Mu Zei	21,61	–
Di Gu Pi	23,16	–
Bai Zi Ren	25,96	–
Bai Xian Pi	26,08	–
Fo Shou	26,93	–
Lian Zi	26,96	–
Ji Li	27,74	–
Ling Zhi	28,11	–
Tao Ren	29,73	–
Gu Sui Bu	29,96	–
Ye Jiao Teng	30,78	–
Huo Ma Ren	31,74	–
Ci Wu Jia	31,92	–
Shen Qu	31,95	–
Lai Fu Zi	32,06	–
Mang Xiao	32,66	–
Lu Gen	32,99	–
Tai Zi Shen	33,01	–
Gua Lou	36,36	–
Zhu Ling	36,57	–
Tian Hua Fen	36,84	–
Ren Dong Teng	37,36	–
Zhe Bei Mu	38,16	–
Yuan Zhi	38,57	–
Chen Pi	38,87	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ze Xie	39,01	–
Tu Fu Ling	39,03	–
Zhi Mu	40,83	–
Chuan Xiong	41,00	–
Pi Pa Ye	41,23	–
Dan Dou Chi	41,41	–
Yu Jin	41,50	–
Suan Zao Ren	42,20	–
Ren Shen	42,56	–
Shan Yao	43,21	–
She Gan	43,82	–
(Fen) Bi Xie	44,30	–
Lian Qiao	44,37	–
Shan Yu Rou	45,29	–
Yan Hu Suo	45,34	–
Dan Shen	45,49	–
Jiao Gu Lan	47,04	–
Zhi Ke	48,08	–
Dang Gui	48,11	–
Jie Geng	49,52	–
Huang Qin	49,54	–

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.

Kalibrierproben

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 37 934 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.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

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	24 520
Typ B	1	40	0	12 436
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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	99,9952 % (> 99,9655 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,8837 % (> 99,2972 %)	k.A. (k.A.)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62617	62617	0,00	6,61
62618	62618	0,00	6,64

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 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Fu Xiao Mai**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60081-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Fu Xiao Mai	3	0	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Fu Xiao Mai* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yi Yi Ren	2,60	–
Zhu Ru	3,43	–
Sheng Jiang	3,75	–
Rou Gui	5,62	–
Di Gu Pi	7,24	–
Gui Zhi	7,26	–
Fu Ling	7,55	–
Bai Shao Yao	8,73	–
Ci Wu Jia	9,42	–
He Huan Pi	9,61	–
Ban Xia (Jiang)	10,27	–
Ji Li	11,10	–
Lian Zi	11,78	–
Fu Shen	12,00	–
Shen Qu	12,48	–
Bai Zi Ren	13,31	–
Tao Ren	13,82	–
Ma Huang Gen	14,35	–
Ling Zhi	14,79	–
Lai Fu Zi	14,92	–
Gou Teng	16,29	–
Ji Xue Teng	16,54	–
Gua Lou	16,64	–
Mu Zei	16,76	–
Zhe Bei Mu	17,02	–
Bai Xian Pi	18,19	–
Yuan Zhi	18,63	–
Ye Jiao Teng	19,29	–
Shan Yao	19,96	–
Huo Ma Ren	20,02	–
Fo Shou	20,03	–
Tian Hua Fen	20,14	–
Tai Zi Shen	21,30	–
Gu Sui Bu	21,92	–
Pi Pa Ye	22,49	–
Yu Jin	22,85	–
Tu Fu Ling	25,57	–
Ren Dong Teng	26,23	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Lu Gen	26,68	–
Ze Xie	26,94	–
Lian Qiao	28,52	–
Suan Zao Ren	28,95	–
Chuan Xiong	29,77	–
Zhu Ling	30,28	–
Shan Yu Rou	31,14	–
Zhi Mu	31,27	–
Chen Pi	32,42	–
Yan Hu Suo	32,87	–
San Qi	33,51	–
(Fen) Bi Xie	33,73	–
Ren Shen	33,76	–
Mang Xiao	34,08	–
Cang Zhu	34,32	–
Jin Yin Hua	34,38	–
Fu Zi	34,57	–
Ce Bai Ye	34,74	–
Jie Geng	35,10	–
Dang Gui Wei	35,66	–
Jiao Gu Lan	36,38	–
Zhi Ke	37,09	–
Fu Pen Zi	37,14	–
Mao Dong Qing	37,88	–
Dan Dou Chi	38,46	–
Yu Zhu	38,87	–
Dan Shen	39,13	–
Chai Hu	39,13	–
Dang Gui	39,48	–
She Gan	39,89	–
Huang Qin	40,01	–
Che Qian Zi	41,84	–
Wu Wei Zi	41,94	–
Yin Yang Huo	42,44	–
Hou Po	42,90	–
Mu Gua	43,66	–
Ku Shen	44,61	–
Ban Lan Gen	44,77	–
Guang Huo Xiang	47,60	–
Gou Qi Zi	48,76	–
Mai Men Dong	48,84	–

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.

Kalibrierproben

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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Fu Xiao Mai	G244HS021SK1	62632	40	beim Lieferant
PhytoComm	Fu Xiao Mai	G244HS021SW1	62801	40	beim Lieferant
PhytoComm	Fu Xiao Mai	G244HS021SW1	62802	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fu Xiao Mai*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 24 360 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 120 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Fu Xiao Mai*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Fu Xiao Mai	G244HS021RT1	62423†	20
PhytoComm	Fu Xiao Mai	G244HS021RT1	62424†	20
PhytoComm	Fu Xiao Mai	G244HS021SK1	62631†	20
PhytoComm	Fu Xiao Mai	G244HS021SK1	62632†	20
PhytoComm	Fu Xiao Mai	G244HS021SW1	62801†	20
PhytoComm	Fu Xiao Mai	G244HS021SW1	62802†	20

- 12 357 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	8	229	11	24 352
Typ B	19	103	17	12 338
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	99,9798 % (> 99,9647 %)	95,4167 % (> 94,1667 %)
Typ B	99,8714 % (> 99,8415 %)	85,8333 % (> 83,3333 %)
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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

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

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62423	62423	0,00	4,57
62424	62424	0,00	2,60
62631	62631	0,00	4,41
62632	62632	0,00	2,80
62801	62801	0,00	4,16
62802	62802	0,00	3,75

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Fu Zi**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`50884-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Shan Yao	3,39	–
Pi Pa Ye	4,56	–
Zi Hua Di Ding	4,89	–
Fu Pen Zi	5,05	–
Zhe Bei Mu	5,98	–
Tian Hua Fen	6,21	–
Ren Dong Teng	7,03	–
Lian Qiao	7,33	–
Ze Xie	7,46	–
Ji Li	8,09	–
Dan Shen	8,32	–
Gan Cao	8,78	–
Hou Po	8,83	–
Gu Sui Bu	8,83	–
Mu Zei	8,83	–
Gua Lou	9,79	–
He Huan Pi	9,92	–
Jin Yin Hua	10,01	–
Ling Zhi	10,23	–
Guang Huo Xiang	10,43	–
Yan Hu Suo	10,46	–
Qiang Huo	10,46	–
Hong Jing Tian	10,47	–
Jing Jie	10,59	–
Bai Zi Ren	10,66	–
Chuan Xiong	10,68	–
Shen Qu	10,70	–
Huo Ma Ren	11,04	–
Yin Yang Huo	11,94	–
Dan Dou Chi	11,97	–
Ban Lan Gen	12,34	–
Bai Shao Yao	12,69	–
Bo He	12,87	–
Yu Jin	13,12	–
Chai Hu	13,45	–
Che Qian Zi	13,57	–
She Gan	13,60	–
Ye Jiao Teng	14,01	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ce Bai Ye	14,04	–
Tai Zi Shen	14,12	–
Ma Huang	14,17	–
Sheng Jiang	14,24	–
Lian Zi	14,30	–
Ji Xue Teng	14,34	–
Lai Fu Zi	14,55	–
Jiao Gu Lan	14,79	–
Sha Ren	14,79	–
Huang Bai	14,93	–
Cang Zhu	15,41	–
Fu Ling	15,69	–
Gui Zhi	15,77	–
Suan Zao Ren	16,01	–
Chen Pi	16,03	–
Bai Xian Pi	16,03	–
Zhu Ling	16,42	–
Yuan Zhi	16,45	–
Huang Lian	16,52	–
Mao Dong Qing	16,57	–
Tu Fu Ling	16,66	–
Zhi Ke	16,68	–
Zhi Gan Cao	16,75	–
Lu Gen	17,04	–
Du Zhong	17,29	–
Ren Shen	17,42	–
(Fen) Bi Xie	17,83	–
Tao Ren	18,51	–
Qing Pi	18,77	–
Gou Teng	18,84	–
San Qi	19,84	–
Wu Wei Zi	19,95	–
Rou Gui	20,13	–
Zhu Ru	20,26	–
Di Gu Pi	20,26	–
Dang Gui	20,48	–
Ku Shen	20,58	–
Yu Zhu	21,15	–
Jie Geng	22,50	–
Ci Wu Jia	22,63	–
Qing Hao	22,91	–
Hong Hua	23,06	–
Ban Xia (Jiang)	23,14	–
Gou Qi Zi	23,29	–
Bai Jiang Cao	23,71	–
Dang Gui Wei	23,84	–
Fu Xiao Mai	24,84	–
Xie Bai	26,63	–
Yi Yi Ren	26,70	–
Shan Yu Rou	27,51	–
Ma Huang Gen	27,55	–
Huang Qin	27,59	–
Zhi Mu	27,76	–
Fo Shou	29,07	–
Chuang Mu Xiang	29,60	–
Mang Xiao	30,58	–
Pu Gong Ying	30,58	–
Sang Ye	30,62	–
Chi Shao (Yao)	31,74	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Long Yan Rou	33,46	–
Mu Gua	33,65	–
Sang Zhi	35,05	–
Ze Lan	35,12	–
Cang Er Zi	37,28	–
Ban Zhi Lian	39,82	–
Fu Shen	40,52	–
Xi Xian Cao	43,14	–
E Zhu	48,19	–
Jiang Huang	49,16	–
(Shi) Chang Pu	49,23	–
Nü Zhen Zi	49,89	–

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.

Kalibrierproben

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	G005HS158SP1	62699	40	beim Lieferant
PhytoComm	Fu Zi	G005HS158SP1	62700	40	beim Lieferant
PhytoComm	Fu Zi	G005HS158TH1	62943	40	beim Lieferant
PhytoComm	Fu Zi	G005HS158TH1	62944	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 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.

- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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	G005HS158SP1	62699†	20
PhytoComm	Fu Zi	G005HS158SP1	62700†	20
PhytoComm	Fu Zi	G005HS158TH1	62943†	20
PhytoComm	Fu Zi	G005HS158TH1	62944†	20

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	g005h0801122	1
phytocomm	Fu Zi	g005h0801322	1
Phytocomm	Fu Zi	G005H0801322	1
Phytocomm	Fu Zi	G005H0801524	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

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

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	156	4	24 440
Typ B	0	73	7	12 397
Typ C	0	0	4	853

Die Substanz/Substanzgruppe *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 % (> 99,9700 %)	97,5000 % (> 95,6250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9403 %)	91,2500 % (> 87,5000 %)
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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62699	62699	0,00	3,66
62700	62700	0,00	3,39
62943	62943	0,00	5,05
62944	62944	0,00	4,89

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Gan Cao**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60011-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Gan Cao	3	0	3

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zi Hua Di Ding	6,29	–
Zhi Gan Cao	7,73	–
Hong Jing Tian	8,84	–
Fu Zi	9,11	–
Jin Yin Hua	9,16	–
Fu Pen Zi	9,45	–
Dan Shen	9,55	–
Hou Po	9,66	–
Jiao Gu Lan	10,85	–
Zhi Ke	10,93	–
Dan Dou Chi	11,85	–
Ma Huang	12,30	–
Ban Lan Gen	12,87	–
Qiang Huo	12,88	–
Yin Yang Huo	13,61	–
Yan Hu Suo	14,50	–
Qing Pi	14,68	–
Pi Pa Ye	14,90	–
Chai Hu	14,91	–
Ye Jiao Teng	15,24	–
Bo He	15,32	–
Huang Bai	15,61	–
Shan Yao	16,03	–
Chuan Xiong	16,37	–
Ren Dong Teng	16,82	–
Bai Shao Yao	16,90	–
Tian Hua Fen	17,17	–
She Gan	17,29	–
Guang Huo Xiang	17,58	–
Gu Sui Bu	17,78	–
Suan Zao Ren	18,67	–
Qing Hao	18,79	–
Hong Hua	18,81	–
Jing Jie	18,87	–
Mao Dong Qing	19,00	–
Sha Ren	19,16	–
Gua Lou	19,29	–
Chi Shao (Yao)	19,35	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ce Bai Ye	19,66	–
Mu Zei	19,72	–
Bai Xian Pi	19,76	–
Lu Gen	19,91	–
Yu Jin	19,92	–
Wu Wei Zi	20,47	–
Chuang Mu Xiang	20,61	–
Du Zhong	20,67	–
Gou Qi Zi	20,81	–
Huang Lian	20,97	–
Shan Yu Rou	21,81	–
Lian Zi	22,10	–
Lian Qiao	22,17	–
Ji Xue Teng	22,30	–
Cang Zhu	22,31	–
Che Qian Zi	22,49	–
Ji Li	22,92	–
Ren Shen	23,30	–
Yuan Zhi	24,00	–
He Huan Pi	24,19	–
Shen Qu	24,71	–
(Fen) Bi Xie	25,83	–
Ling Zhi	26,01	–
Bai Jiang Cao	26,32	–
Tu Fu Ling	26,63	–
Zhe Bei Mu	26,65	–
Xiang Fu	26,67	–
Di Gu Pi	26,74	–
Ze Xie	26,88	–
Zhu Ling	27,26	–
Huang Qin	27,76	–
Ku Shen	28,40	–
Mang Xiao	28,55	–
Niu Bang Zi	28,63	–
Tao Ren	28,65	–
Chen Pi	29,07	–
Sang Ye	29,16	–
Xie Bai	29,35	–
Dang Gui	30,60	–
Sheng Jiang	30,88	–
Jie Geng	31,23	–
Gou Teng	31,38	–
Yu Zhu	32,26	–
Fu Ling	32,57	–
Rou Gui	32,92	–
Cang Er Zi	33,11	–
Tai Zi Shen	33,19	–
Bai Zi Ren	33,29	–
Huo Ma Ren	33,58	–
Gui Zhi	34,08	–
Pu Gong Ying	35,29	–
Dang Gui Wei	35,30	–
San Qi	35,53	–
Zi Su Zi	35,77	–
Chuan Lian Zi	36,30	–
Mu Gua	36,68	–
Ma Huang Gen	38,20	–
Long Yan Rou	38,50	–
Ze Lan	39,26	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
(Huai) Niu Xi	39,52	–
Sang Zhi	40,10	–
Ci Wu Jia	40,12	–
Lai Fu Zi	41,26	–
Huang Qi	41,56	–
Ban Xia (Jiang)	42,26	–
Ban Zhi Lian	42,63	–
Zhi Mu	44,36	–
Yi Yi Ren	44,94	–
Xi Xian Cao	45,78	–
Zhu Ru	46,19	–
Wu Mei	47,11	–
Chuan Mu Tong	49,01	–

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.

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Gan Cao	G119HS089TL1	62879	40	beim Lieferant
PhytoComm	Gan Cao	G119HS089TL1	62880	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gan Cao*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 24 360 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

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

- 120 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gan Cao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese 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
PhytoComm	Gan Cao	G119HS089TL1	62879†	20
PhytoComm	Gan Cao	G119HS089TL1	62880†	20

- 12 357 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	G119H0521121	4
Phytocomm	Gan Cao	G119H0521522	8
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

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

dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	24 360
Typ B	0	120	0	12 357
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:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9699 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9402 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	19,16
62342	62342	0,00	18,81
62533	62533	0,00	21,76
62534	62534	0,00	22,09
62879	62879	0,00	6,29
62880	62880	0,00	7,26

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Gan Jiang**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`10004524-2022-02-15`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Gan Jiang; Zingiberis rhizoma

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Gan Jiang* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Gan Jiang	1	0	4

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Gan Jiang* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Gan 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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zi Su Zi	6,46	–
Sha Shen (Bei)	11,86	–
Tian Hua Fen	13,95	–
Cang Er Zi	14,54	–
Chuan Lian Zi	14,99	–
Di Gu Pi	16,15	–
Niu Bang Zi	16,32	–
Ji Li	16,95	–
Yan Hu Suo	17,02	–
Sang Zhi	17,27	–
(Shi) Chang Pu	18,07	–
(Huai) Niu Xi	18,75	–
Gua Lou	20,13	–
Jie Geng	20,59	–
Mi Huan Jun	22,38	–
E Zhu	23,71	–
Jiang Huang	24,28	–
Shan Yao	24,76	–
Dang Gui	25,06	–
Suan Zao Ren	26,26	–
Lai Fu Zi	26,72	–
(Bai) Dou Kou	26,90	–
Mang Xiao	27,85	–
Xiao Hui Xiang	28,02	–
Chuan Mu Tong	28,07	–
Sha Ren	28,42	–
Ku Shen	28,61	–
Lian Qiao	28,62	–
Zhi Gan Cao	29,24	–
Huang Qi	29,48	–
Xiang Fu	29,85	–
Chuan Niu Xi	30,17	–
Chen Pi	30,38	–
Bai Zhi	31,07	–
Long Dan (Cao)	31,32	–
Mai Ya	32,74	–
Bai Zhu	34,74	–
Pu Gong Ying	35,09	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai He	35,30	–
Qin Jiao	36,20	–
Shan Yu Rou	38,31	–
Yi Mu Cao	38,93	–
Bai Hua She She Cao	41,80	–
Wu Yao	42,63	–
Ban Zhi Lian	43,01	–
Wu Wei Zi	43,32	–
Qiang Huo	43,75	–
He Huan Pi	44,10	–
Da Zao	44,56	–
Tu Fu Ling	44,83	–
Sang Ji Sheng	45,17	–
Dong Gua Zi	45,20	–
Zhi Ke	45,23	–
Jin Yin Hua	45,37	–
Huang Lian	45,42	–
Du Huo	45,69	–
Fang Feng	46,12	–
Fu Ling	46,27	–
Zi Hua Di Ding	46,27	–
Chi Shao (Yao)	46,57	–
Lian Zi	46,81	–
Bai Xian Pi	47,09	–
Mu Dan Pi	47,23	–
Bo He	47,57	–
Ba Ji Tian	48,46	–
Yuan Zhi	48,80	–
Ju Hua	49,27	–

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

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Gan Jiang* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Gan Jiang	G252H1145021	62805	40	beim Lieferant
PhytoComm	Gan Jiang	G252H1145021	62806	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gan Jiang*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gan Jiang*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Gan Jiang	G252H1145021	62805†	20
PhytoComm	Gan Jiang	G252H1145021	62806†	20

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Gan Jiang	g252h01145221	1
Phytocomm	Gan Jiang	G252H1145221	1
Phytocomm	Gan Jiang	G252H1145421	1
Phytocomm	Gan Jiang	G252H1145521	1

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
Typ C	3	0	4	850

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62805	62805	0,00	6,46
62806	62806	0,00	6,67

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe

von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ge Gen**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60050-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Mang Xiao	18,93	–
Sang Ji Sheng	23,80	–
Gu Sui Bu	38,78	–
Jing Jie	38,90	–
He Shou Wu	40,45	–
Hong Jing Tian	40,47	–
Gou Teng	41,02	–
Du Zhong	47,20	–
Hua Shi	51,03	–

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.

Kalibrierproben

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 37 934 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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 5 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ge Gen*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Ge Gen	G206H1301221	2
PhytoComm	Ge Gen	G206H1301323	1
Phytocomm	Ge Gen	G206H1301422	2

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

- 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	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	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 viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62489	62489	0,00	19,01
62490	62490	0,00	18,93

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 Labor-

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

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 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Gou Qi Zi**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60094-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Gou Qi Zi	2	0	2

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dang Gui	6,96	–
Cang Zhu	7,51	–
Chuang Mu Xiang	8,79	–
Chen Pi	9,35	–
Yu Zhu	11,81	–
Long Yan Rou	12,15	–
Jie Geng	12,26	–
Hong Jing Tian	12,61	–
Shan Yu Rou	12,88	–
Ban Lan Gen	13,69	–
Dang Gui Wei	13,72	–
Gua Lou	13,76	–
Mu Gua	13,81	–
Chuan Xiong	14,36	–
Ren Shen	14,82	–
Xie Bai	16,91	–
Zhi Ke	16,91	–
Ku Shen	16,92	–
Gan Cao	17,13	–
Ze Xie	17,28	–
Jin Yin Hua	17,57	–
Dan Dou Chi	17,83	–
Jiao Gu Lan	18,03	–
Tian Hua Fen	18,04	–
San Qi	18,48	–
Yuan Zhi	18,65	–
Ma Huang	18,70	–
Mu Zei	18,89	–
Lian Qiao	19,45	–
Ren Dong Teng	19,70	–
Zhi Mu	20,33	–
Pi Pa Ye	20,80	–
Tai Zi Shen	20,83	–
Suan Zao Ren	20,85	–
Bai Shao Yao	20,93	–
Fu Pen Zi	20,98	–
Shan Yao	21,45	–
Hou Po	21,46	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dan Shen	21,86	–
Zi Hua Di Ding	22,08	–
Zhe Bei Mu	22,30	–
Fu Zi	22,86	–
Ye Jiao Teng	22,98	–
Tao Ren	23,28	–
Lu Gen	23,34	–
Ling Zhi	23,39	–
He Huan Pi	23,44	–
Huang Qin	23,79	–
Hong Hua	24,41	–
Di Gu Pi	24,65	–
Guang Huo Xiang	25,17	–
Yan Hu Suo	25,18	–
Wu Wei Zi	25,29	–
Yin Yang Huo	25,30	–
Gu Sui Bu	25,71	–
Lian Zi	25,83	–
Shen Qu	26,33	–
Lai Fu Zi	27,00	–
Gou Teng	27,37	–
Gui Zhi	27,44	–
Zhi Gan Cao	27,49	–
Ji Li	27,50	–
Bai Zi Ren	28,20	–
Ci Wu Jia	28,49	–
Fo Shou	28,91	–
Chai Hu	29,63	–
Ji Xue Teng	29,98	–
Mang Xiao	30,06	–
She Gan	30,71	–
Huo Ma Ren	31,62	–
Tu Fu Ling	31,66	–
Ban Xia (Jiang)	32,24	–
Che Qian Zi	32,33	–
Qiang Huo	32,50	–
Bai Xian Pi	32,60	–
Sheng Jiang	32,87	–
Chi Shao (Yao)	32,87	–
Sang Zhi	32,92	–
Rou Gui	33,09	–
Zhu Ru	33,30	–
Mao Dong Qing	33,50	–
Bo He	34,42	–
Fu Ling	35,15	–
Qing Pi	36,32	–
Mai Men Dong	36,51	–
(Fen) Bi Xie	36,55	–
Ce Bai Ye	36,61	–
Jing Jie	37,59	–
Sha Ren	38,20	–
Yu Jin	38,27	–
Huang Lian	38,50	–
Huang Bai	38,67	–
Huang Qi	40,93	–
Cang Er Zi	40,96	–
Fu Xiao Mai	41,14	–
Zhu Ling	41,89	–
Chuan Lian Zi	42,23	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yi Yi Ren	42,56	–
Ma Huang Gen	42,69	–
Sang Ye	45,11	–
Du Zhong	45,13	–
Niu Bang Zi	46,00	–
Fu Shen	48,00	–

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.

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Gou Qi Zi	G150HS171TH1	62875	40	beim Lieferant
PhytoComm	Gou Qi Zi	G150HS171TH1	62876	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gou Qi Zi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gou Qi Zi*.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese 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
PhytoComm	Gou Qi Zi	G150HS171TH1	62875†	20
PhytoComm	Gou Qi Zi	G150HS171TH1	62876†	20

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 6 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Gou Qi Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Gou Qi Zi	g150h0913221	1
PhytoComm	Gou Qi Zi	G150H0913221	1
Phytocomm	Gou Qi Zi	G150H0913422	4

- 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.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem 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	160	0	24 440
Typ B	0	80	0	12 397
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 % (> 99,9700 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9403 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62615	62615	0,00	7,22
62616	62616	0,00	6,96
62875	62875	0,00	9,56
62876	62876	0,00	8,79

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Gou Teng**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60097-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Rou Gui	3,07	–
He Huan Pi	4,58	–
Fu Ling	5,73	–
Gui Zhi	5,81	–
Ma Huang Gen	6,54	–
Yi Yi Ren	6,56	–
Mu Zei	6,88	–
Ji Xue Teng	7,70	–
Huo Ma Ren	8,05	–
Sheng Jiang	8,49	–
Lu Gen	9,41	–
Fu Shen	10,13	–
Fu Xiao Mai	10,28	–
Ci Wu Jia	11,08	–
Tai Zi Shen	11,81	–
Tao Ren	12,10	–
Ban Xia (Jiang)	12,53	–
Ren Dong Teng	13,23	–
Gu Sui Bu	13,32	–
Bai Shao Yao	13,36	–
Zhu Ling	13,37	–
Bai Xian Pi	13,59	–
Lai Fu Zi	13,93	–
Ling Zhi	14,37	–
Lian Zi	14,45	–
(Fen) Bi Xie	15,27	–
Fo Shou	15,30	–
Ye Jiao Teng	15,51	–
Di Gu Pi	16,06	–
She Gan	16,42	–
Ji Li	17,20	–
Zhe Bei Mu	17,38	–
Bai Zi Ren	18,01	–
Shen Qu	18,24	–
Zhu Ru	18,38	–
Suan Zao Ren	18,72	–
Nü Zhen Zi	21,08	–
Tu Fu Ling	21,15	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dan Dou Chi	21,23	–
Yu Jin	21,67	–
Tian Hua Fen	21,76	–
Yi Mu Cao	22,82	–
Mang Xiao	23,14	–
Chuan Xiong	23,69	–
Yan Hu Suo	24,43	–
Dan Shen	24,77	–
Lian Qiao	25,12	–
Ce Bai Ye	25,38	–
Gua Lou	25,52	–
Ze Xie	25,90	–
Jing Jie	26,39	–
Chen Pi	27,30	–
Pi Pa Ye	27,53	–
Yin Yang Huo	28,43	–
Shan Yao	28,73	–
Mao Dong Qing	28,92	–
Yuan Zhi	29,10	–
Chai Hu	29,43	–
Xuan Fu Hua	30,74	–
Jiao Gu Lan	31,01	–
Hong Jing Tian	31,34	–
Guang Huo Xiang	31,70	–
Jin Yin Hua	31,74	–
Fu Zi	33,53	–
Zhi Ke	33,84	–
Fu Pen Zi	34,02	–
Yu Zhu	34,10	–
Ma Huang	34,12	–
Ban Lan Gen	35,28	–
Zhi Shi	35,79	–
Sang Ji Sheng	36,01	–
Gan Cao	36,45	–
Ren Shen	36,57	–
Cang Zhu	36,64	–
Jie Geng	37,31	–
Hou Po	37,38	–
Qiang Huo	37,57	–
Che Qian Zi	38,14	–
Dang Gui Wei	38,57	–
Dang Gui	39,06	–
Wu Zhu Yu	39,89	–
Huang Qin	40,03	–
Xin Yi	40,67	–
Zhi Mu	41,07	–
Zi Hua Di Ding	41,18	–
Sha Ren	42,30	–
Huang Lian	42,53	–
Shan Yu Rou	42,55	–
San Qi	42,62	–
Wu Wei Zi	42,84	–
Xuan Shen	43,75	–
Jin Qian Cao	43,75	–
Sang Ye	44,11	–
Wu Jia Pi	44,14	–
Ding Xiang	44,16	–
Sang Zhi	44,57	–
Sang Bai Pi	45,72	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Rou Cong Rong	46,45	–
Long Yan Rou	46,46	–
Xia Ku Cao	46,83	–
Mu Gua	47,62	–
Dan Zhu Ye	48,49	–
Du Zhong	48,71	–
Chuang Mu Xiang	48,83	–
Bai Hua She She Cao	49,22	–
Gou Qi Zi	49,45	–
Han Lian Cao	49,69	–
Hu Zhang	49,70	–

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.

Kalibrierproben

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 37 934 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.

- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 3 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Gou Teng*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Gou Teng	g247h1210122	1
Phytocomm	Gou Teng	G247H1210422	2

- 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

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

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	6	159	1	24 434
Typ B	0	77	3	12 397
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	99,9893 % (> 99,9743 %)	99,3750 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9403 %)	96,2500 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,5349 % (> 98,9489 %)	k.A. (k.A.)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62313	62313	0,00	21,08
62314	62314	0,00	21,99
62629	62629	0,00	5,73
62630	62630	0,00	3,07

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Gu Sui Bu**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	10002263-2022-02-15
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Gu Sui Bu	2	0	3

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Shen Qu	5,24	–
Ren Dong Teng	7,08	–
Mu Zei	7,41	–
Huo Ma Ren	7,72	–
Fu Zi	8,55	–
She Gan	9,05	–
Ce Bai Ye	9,43	–
Pi Pa Ye	9,69	–
Chuan Xiong	9,87	–
(Fen) Bi Xie	10,21	–
Lu Gen	10,32	–
Fu Pen Zi	10,42	–
He Huan Pi	10,42	–
Shan Yao	10,47	–
Tian Hua Fen	11,22	–
Bai Shao Yao	11,24	–
Ji Li	11,27	–
Zhu Ling	11,30	–
Gui Zhi	11,43	–
Ling Zhi	11,53	–
Ji Xue Teng	11,60	–
Bai Xian Pi	11,70	–
Ye Jiao Teng	11,73	–
Dan Dou Chi	11,78	–
Hou Po	11,78	–
Yan Hu Suo	11,81	–
Gou Teng	12,12	–
Lian Qiao	12,28	–
Dan Shen	12,57	–
Fu Ling	12,60	–
Gua Lou	12,69	–
Lian Zi	12,83	–
Yu Jin	13,23	–
Ze Xie	13,36	–
Suan Zao Ren	13,69	–
Yin Yang Huo	13,90	–
Tao Ren	14,05	–
Zhe Bei Mu	14,13	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Jin Yin Hua	14,22	–
Sang Ji Sheng	14,59	–
Sheng Jiang	14,60	–
Che Qian Zi	14,72	–
Guang Huo Xiang	14,80	–
Ban Lan Gen	14,92	–
Tai Zi Shen	15,79	–
Chai Hu	15,88	–
Ma Huang	15,91	–
He Shou Wu	16,23	–
Sang Bai Pi	16,43	–
Bai Zi Ren	16,62	–
Ma Huang Gen	17,14	–
Ci Wu Jia	17,32	–
Hong Jing Tian	17,54	–
Gan Cao	17,75	–
Mao Dong Qing	17,78	–
Chen Pi	17,91	–
Tu Fu Ling	18,17	–
Rou Gui	18,23	–
Lai Fu Zi	18,55	–
Jiao Gu Lan	18,78	–
Qiang Huo	19,03	–
Fo Shou	19,62	–
Ban Xia (Jiang)	19,69	–
Yin Chen Hao	19,71	–
Di Gu Pi	20,14	–
Yuan Zhi	20,27	–
Cang Zhu	20,70	–
Yi Yi Ren	20,91	–
Dan Zhu Ye	21,34	–
Zhu Ru	22,03	–
Yu Zhu	22,69	–
Ren Shen	22,93	–
Fu Xiao Mai	23,14	–
Jing Jie	23,44	–
Jiang Huang	23,57	–
Zhi Gan Cao	24,16	–
Xuan Fu Hua	24,29	–
Dang Gui Wei	24,94	–
Zi Hua Di Ding	25,20	–
Wu Wei Zi	25,39	–
Jie Geng	25,48	–
Dang Gui	25,51	–
Mang Xiao	25,94	–
Wu Yao	26,75	–
Bu Gu Zhi	26,88	–
Zhi Ke	26,98	–
Qing Pi	27,75	–
Sha Ren	27,83	–
Gou Qi Zi	27,85	–
San Qi	28,29	–
Huang Lian	28,83	–
Huang Qin	29,28	–
Bo He	30,50	–
Tu Si Zi	30,60	–
Du Zhong	30,90	–
(Bai) Dou Kou	30,92	–
Wu Zhu Yu	31,42	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yi Mu Cao	31,78	–
Fu Shen	32,06	–
Mu Dan Pi	32,53	–
Hu Zhang	32,67	–
Long Yan Rou	33,05	–
Zhi Mu	33,15	–
Ku Shen	33,23	–
Sang Zhi	33,80	–
(Shi) Chang Pu	33,96	–
Huang Bai	34,26	–
Chuang Mu Xiang	34,50	–
Xie Bai	34,60	–
Chi Shao (Yao)	35,36	–
Shan Yu Rou	35,44	–
Ge Gen	35,51	–
Nü Zhen Zi	36,51	–
E Zhu	38,29	–
Mu Gua	39,05	–
Hong Hua	40,32	–
Xia Ku Cao	40,86	–
Fang Feng	42,25	–
Ju Hua	42,77	–
Xiao Hui Xiang	43,13	–
Bai Jiang Cao	44,68	–
Xi Xian Cao	45,41	–
Cang Er Zi	45,96	–
Xin Yi	47,47	–
Bai Hua She She Cao	47,90	–
Qing Hao	47,90	–
Zhi Shi	48,46	–
Chuan Niu Xi	48,74	–

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.

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Gu Sui Bu	G094HS230TK1	62921	40	beim Lieferant
PhytoComm	Gu Sui Bu	G094HS230TK1	62922	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gu Sui Bu*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *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
PhytoComm	Gu Sui Bu	G094HS230TK1	62921†	20
PhytoComm	Gu Sui Bu	G094HS230TK1	62922†	20

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Gu Sui Bu	g094h1011023	1
Phytocomm	Gu Sui Bu	g094h1011221	1
Phytocomm	Gu Sui Bu	G094H1011221	2
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	160	0	24 440
Typ B	0	80	0	12 397
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 % (> 99,9700 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9403 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,4574 % (> 98,8703 %)	k.A. (k.A.)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62779	62779	0,00	11,67
62780	62780	0,00	11,28
62921	62921	0,00	5,29
62922	62922	0,00	5,24

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Gua Lou**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60128-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Gua Lou	3	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Gua Lou* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dang Gui Wei	4,29	–
Fo Shou	4,37	–
Yuan Zhi	6,71	–
Bai Shao Yao	6,91	–
Jie Geng	7,74	–
Ye Jiao Teng	8,72	–
Zhi Mu	9,33	–
Tai Zi Shen	9,52	–
Shen Qu	9,57	–
Mu Zei	10,31	–
Ze Xie	11,07	–
He Huan Pi	11,20	–
Pi Pa Ye	11,21	–
Zhe Bei Mu	11,54	–
Ji Li	11,57	–
Yu Zhu	11,63	–
Di Gu Pi	11,67	–
Tao Ren	11,78	–
Ci Wu Jia	12,24	–
San Qi	12,34	–
Chen Pi	12,41	–
Tian Hua Fen	12,64	–
Bai Zi Ren	13,31	–
Cang Zhu	13,57	–
Jin Yin Hua	13,98	–
Rou Gui	14,06	–
Xiao Hui Xiang	14,11	–
Lai Fu Zi	14,21	–
Lian Zi	14,25	–
Chuan Xiong	14,41	–
Ban Xia (Jiang)	14,43	–
Dang Gui	14,62	–
Ling Zhi	14,80	–
Zhu Ru	14,83	–
Shan Yao	15,03	–
Ban Lan Gen	15,38	–
Ku Shen	15,58	–
Mu Gua	15,68	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Niu Bang Zi	15,70	–
Zi Su Zi	15,84	–
Sheng Jiang	15,85	–
Ren Dong Teng	15,89	–
Fu Ling	17,19	–
Tu Fu Ling	17,35	–
Gui Zhi	17,36	–
Lu Gen	17,77	–
Lian Qiao	17,93	–
Yan Hu Suo	18,15	–
Gou Teng	18,27	–
Ren Shen	18,40	–
Huo Ma Ren	18,53	–
(Huai) Niu Xi	19,03	–
Gu Sui Bu	19,47	–
Fu Xiao Mai	19,75	–
Suan Zao Ren	19,96	–
(Shi) Chang Pu	19,98	–
Gou Qi Zi	20,36	–
Bai Xian Pi	20,42	–
Shan Yu Rou	20,89	–
Xiang Fu	21,15	–
Gan Jiang	21,57	–
Ji Xue Teng	21,60	–
Yi Mu Cao	22,38	–
Fu Zi	22,38	–
Long Yan Rou	22,40	–
Fu Pen Zi	22,59	–
Jiao Gu Lan	22,65	–
Yi Yi Ren	23,11	–
Xie Bai	24,98	–
(Fen) Bi Xie	25,34	–
Chuan Lian Zi	25,66	–
Zhi Ke	25,87	–
Ma Huang	25,88	–
Ma Huang Gen	26,05	–
Dan Dou Chi	26,15	–
Dan Shen	26,16	–
Huang Qin	27,70	–
Sang Zhi	27,74	–
Chuan Niu Xi	27,77	–
Jiang Huang	27,94	–
Cang Er Zi	28,15	–
Wu Wei Zi	28,38	–
Ce Bai Ye	28,93	–
Hou Po	28,97	–
Yin Yang Huo	29,13	–
Huang Qi	29,18	–
Hong Jing Tian	29,25	–
Chuang Mu Xiang	29,43	–
Mao Dong Qing	29,63	–
Yu Jin	29,75	–
Xu Duan	30,15	–
Bai Zhi	30,61	–
Chai Hu	30,66	–
Mang Xiao	30,70	–
Gan Cao	30,74	–
She Gan	31,19	–
(Bai) Dou Kou	31,28	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sha Ren	31,82	–
Fu Shen	32,01	–
Wu Yao	32,07	–
Che Qian Zi	32,61	–
Zhu Ling	32,82	–
Guang Huo Xiang	35,11	–
Zhi Gan Cao	35,47	–
Pu Gong Ying	35,98	–
Mi Huan Jun	36,19	–
Qiang Huo	36,37	–
E Zhu	36,97	–
Dong Gua Zi	37,21	–
Sha Shen (Bei)	37,32	–
Bai Zhu	37,63	–
Mai Men Dong	37,92	–
Bai Hua She She Cao	38,22	–
Chi Shao (Yao)	39,03	–
Fang Feng	40,45	–
Du Huo	41,00	–
Jing Jie	42,29	–
Sang Ye	42,38	–
Qin Jiao	42,40	–
Wang Bu Liu Xing	43,19	–
Zi Hua Di Ding	43,72	–
Huang Lian	44,07	–
Ze Lan	44,26	–
Ju Hua	44,89	–
Wu Zhu Yu	45,24	–
Bo He	45,41	–
Qing Pi	45,94	–
Mu Dan Pi	46,80	–
Chuan Mu Tong	46,92	–
Sang Ji Sheng	46,93	–
Xin Yi	47,67	–
Ba Ji Tian	47,82	–
Wu Mei	48,92	–

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.

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Gua Lou	G241HS202SV1	62797	40	beim Lieferant
PhytoComm	Gua Lou	G241HS202SV1	62798	40	beim Lieferant

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gua Lou*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 24 360 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 120 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gua Lou*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Gua Lou	G241H1096821	62317†	20
PhytoComm	Gua Lou	G241H1096821	62318†	20
PhytoComm	Gua Lou	G241HS202SK1	62547†	20
PhytoComm	Gua Lou	G241HS202SK1	62548†	20
PhytoComm	Gua Lou	G241HS202SV1	62797†	20
PhytoComm	Gua Lou	G241HS202SV1	62798†	20

- 12 357 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

- 3 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Gua Lou*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Gua Lou	g241h1096321	1
Phytocomm	Gua Lou	G241H1096321	1
Phytocomm	Gua Lou	G241H1096521	1

- 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	239	1	24 359
Typ B	2	118	2	12 355
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	99,9929 % (> 99,9778 %)	99,5833 % (> 98,3333 %)
Typ B	99,9714 % (> 99,9415 %)	98,3333 % (> 95,8333 %)
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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62317	62317	0,00	14,11
62318	62318	0,00	14,20
62547	62547	0,00	5,28
62548	62548	0,00	4,37
62797	62797	0,00	4,29
62798	62798	0,00	6,48

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 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Guang Huo Xiang**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`61079-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Guang Huo Xiang	2	0	1

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ce Bai Ye	3,79	–
Dan Dou Chi	4,97	–
Yin Yang Huo	5,57	–
Bai Xian Pi	5,79	–
Tu Fu Ling	7,77	–
Hou Po	7,98	–
Ye Jiao Teng	8,14	–
Shen Qu	8,18	–
Ren Dong Teng	8,23	–
Ling Zhi	8,35	–
Jing Jie	8,59	–
Yu Jin	8,82	–
Chai Hu	9,18	–
Mao Dong Qing	9,31	–
Che Qian Zi	9,53	–
Zhu Ling	9,71	–
Shan Yao	9,94	–
Dan Shen	10,85	–
Fu Zi	10,87	–
Qiang Huo	10,99	–
Gu Sui Bu	11,23	–
Chuan Xiong	11,57	–
Fu Pen Zi	12,08	–
Lian Zi	12,10	–
(Fen) Bi Xie	12,15	–
She Gan	12,37	–
Pi Pa Ye	12,88	–
Yan Hu Suo	12,90	–
Ji Li	13,57	–
Zi Hua Di Ding	13,89	–
Jin Yin Hua	15,55	–
Ji Xue Teng	15,99	–
Sha Ren	16,11	–
Ma Huang	16,30	–
Gou Teng	16,48	–
Rou Gui	16,54	–
Gan Cao	16,60	–
Hong Jing Tian	16,61	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Suan Zao Ren	16,63	–
He Huan Pi	16,98	–
Lian Qiao	17,03	–
Huo Ma Ren	17,06	–
Ma Huang Gen	17,46	–
Lu Gen	17,49	–
Mang Xiao	17,54	–
Tian Hua Fen	17,82	–
Bai Shao Yao	18,34	–
Bo He	18,40	–
Gua Lou	18,46	–
Fu Ling	19,32	–
Mu Zei	19,50	–
Ban Lan Gen	19,72	–
Gui Zhi	19,86	–
Jiao Gu Lan	20,29	–
Du Zhong	20,86	–
Sheng Jiang	21,17	–
Qing Pi	21,99	–
Huang Bai	22,63	–
Di Gu Pi	22,87	–
Yi Yi Ren	23,35	–
Zhe Bei Mu	23,38	–
Cang Zhu	23,53	–
Yuan Zhi	23,87	–
Zhi Gan Cao	23,97	–
Tao Ren	24,24	–
Fo Shou	24,42	–
Huang Lian	24,77	–
Zhi Ke	25,29	–
Wu Wei Zi	25,37	–
Ren Shen	26,70	–
Chen Pi	27,27	–
Ci Wu Jia	27,45	–
Tai Zi Shen	28,01	–
Gou Qi Zi	28,16	–
Bai Zi Ren	28,71	–
Ze Xie	28,98	–
Ban Xia (Jiang)	29,38	–
Fu Xiao Mai	29,99	–
Zhu Ru	30,31	–
Chuang Mu Xiang	30,55	–
Bai Jiang Cao	31,35	–
Yu Zhu	32,19	–
Sang Zhi	32,90	–
Qing Hao	32,90	–
Chi Shao (Yao)	33,89	–
Fu Shen	33,94	–
Dang Gui Wei	34,53	–
Jie Geng	34,93	–
Dang Gui	35,74	–
Huang Qin	36,14	–
Hong Hua	36,18	–
San Qi	36,51	–
Lai Fu Zi	36,96	–
Xie Bai	37,26	–
Jiu Da Huang	39,60	–
Long Yan Rou	39,66	–
Ban Zhi Lian	39,85	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Pu Gong Ying	40,53	–
Shan Yu Rou	42,14	–
Cang Er Zi	43,00	–
Ku Shen	44,20	–
Hua Shi	45,03	–
Ze Lan	45,67	–
Bai Zhu	45,77	–
Sang Ye	47,52	–
Wu Mei	47,53	–
Zhi Mu	48,51	–
E Zhu	49,81	–
Shu Di (Huang)	51,77	–

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.

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Guang Huo Xiang	`G007HS347TM1`	`63019`	40	beim Lieferant
PhytoComm	Guang Huo Xiang	`G007HS347TM1`	`63020`	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Guang Huo Xiang*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *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
PhytoComm	Guang Huo Xiang	G007HS347TM1	63019†	20
PhytoComm	Guang Huo Xiang	G007HS347TM1	63020†	20

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem 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	24 439
Typ B	0	76	4	12 397
Typ C	0	0	2	855

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	99,9964 % (> 99,9814 %)	99,3750 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9403 %)	95,0000 % (> 91,2500 %)
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 viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62589	62589	0,00	17,68
62590	62590	0,00	17,54
63019	63019	0,00	4,97
63020	63020	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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Gui Zhi**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60189-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Gui Zhi	3	0	4

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Rou Gui	4,94	–
Sheng Jiang	4,99	–
He Huan Pi	6,20	–
Ban Xia (Jiang)	7,02	–
Mu Zei	7,22	–
Gou Teng	7,63	–
Yi Yi Ren	7,65	–
Ma Huang Gen	7,72	–
Fu Ling	8,08	–
Tao Ren	8,17	–
Ci Wu Jia	8,80	–
Ji Xue Teng	8,80	–
Di Gu Pi	8,88	–
Zhu Ru	9,34	–
Lu Gen	9,53	–
Tai Zi Shen	10,04	–
Lai Fu Zi	10,15	–
Fu Xiao Mai	10,24	–
Fu Shen	10,81	–
Gu Sui Bu	12,28	–
Bai Zi Ren	13,01	–
Ji Li	13,71	–
Fo Shou	13,72	–
Lian Zi	13,85	–
Huo Ma Ren	13,89	–
Bai Xian Pi	14,17	–
Bai Shao Yao	14,20	–
Ye Jiao Teng	14,39	–
Ling Zhi	14,44	–
Zhe Bei Mu	15,67	–
Shen Qu	15,93	–
Ren Dong Teng	15,94	–
(Fen) Bi Xie	16,17	–
Gua Lou	18,25	–
Suan Zao Ren	20,03	–
Chen Pi	20,14	–
Tu Fu Ling	20,99	–
Ze Xie	21,10	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tian Hua Fen	21,21	–
She Gan	21,57	–
Zhu Ling	21,90	–
Jin Yin Hua	22,36	–
Chuan Xiong	23,34	–
Ren Shen	23,73	–
Dan Shen	24,03	–
Yuan Zhi	24,38	–
Dan Dou Chi	24,75	–
Yu Jin	24,80	–
Yu Zhu	25,16	–
Lian Qiao	26,41	–
Pi Pa Ye	26,65	–
Dang Gui	27,53	–
Yan Hu Suo	27,71	–
Ban Lan Gen	27,74	–
Shan Yao	27,88	–
Ce Bai Ye	27,98	–
Ma Huang	28,17	–
Yin Yang Huo	28,44	–
Hong Jing Tian	28,59	–
Cang Zhu	28,60	–
Jie Geng	29,69	–
Zhi Mu	29,86	–
Dang Gui Wei	30,75	–
Jiao Gu Lan	30,87	–
Zhi Ke	31,28	–
Mang Xiao	31,31	–
Long Yan Rou	31,77	–
Mao Dong Qing	31,84	–
Chai Hu	32,04	–
Fu Pen Zi	32,18	–
Guang Huo Xiang	32,46	–
Huang Qin	33,46	–
Fu Zi	34,87	–
San Qi	36,01	–
Mu Gua	36,31	–
Gan Cao	36,79	–
Shan Yu Rou	36,83	–
Qiang Huo	38,41	–
Hou Po	38,63	–
Sang Zhi	38,87	–
Jing Jie	39,04	–
Wu Wei Zi	41,42	–
Zi Hua Di Ding	43,14	–
Gou Qi Zi	43,23	–
Huang Lian	43,69	–
Sha Ren	44,15	–
Chuang Mu Xiang	44,85	–
Che Qian Zi	45,71	–
Chi Shao (Yao)	46,90	–
Ku Shen	47,53	–
Bai Zhu	50,06	–

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.

Kalibrierproben

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	G070HS205SH1	62563	40	beim Lieferant
PhytoComm	Gui Zhi	G070HS205SH1	62564	40	beim Lieferant
PhytoComm	Gui Zhi	G070HS205TK1	62931	40	beim Lieferant
PhytoComm	Gui Zhi	G070HS205TK1	62932	40	beim Lieferant
PhytoComm	Gui Zhi	G070HS205TH1	62933	40	beim Lieferant
PhytoComm	Gui Zhi	G070HS205TH1	62934	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Gui Zhi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 24 360 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *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	G070HS205SH1	62563†	20
PhytoComm	Gui Zhi	G070HS205SH1	62564†	20
PhytoComm	Gui Zhi	G070HS205TK1	62931†	20
PhytoComm	Gui Zhi	G070HS205TK1	62932†	20
PhytoComm	Gui Zhi	G070HS205TH1	62933†	20
PhytoComm	Gui Zhi	G070HS205TH1	62934†	20

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

- 12 357 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Gui Zhi	G070H1001221	2
Phytocomm	Gui Zhi	g070h1001422	1
Phytocomm	Gui Zhi	G070H1001523	2
Phytocomm	Gui Zhi	G070H100422	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 *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	1	239	1	24 359
Typ B	1	112	8	12 356
Typ C	1	0	6	850

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	99,9964 % (> 99,9814 %)	99,5833 % (> 98,3333 %)
Typ B	99,9952 % (> 99,9654 %)	93,3333 % (> 90,8333 %)
Typ C	99,7674 % (> 99,1804 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62563	62563	0,00	4,99
62564	62564	0,00	4,99
62931	62931	0,00	5,42
62932	62932	0,00	4,94
62933	62933	0,00	6,25
62934	62934	0,00	5,86

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Han Lian Cao**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60540-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Hua She She Cao	6,53	–
Yu Xing Cao	10,43	–
Xi Xian Cao	13,34	–
Xin Yi	13,96	–
Pu Gong Ying	15,01	–
Jiang Huang	15,91	–
Xia Ku Cao	16,02	–
Zhi Shi	16,07	–
Tu Fu Ling	16,98	–
Sang Ye	18,59	–
Huang Lian	18,81	–
Hu Zhang	19,53	–
Shan Yao	21,43	–
Ze Lan	21,60	–
Nü Zhen Zi	23,54	–
Sha Ren	25,65	–
He Huan Pi	27,38	–
Xiang Fu	27,81	–
Mang Xiao	28,59	–
Yi Mu Cao	29,79	–
Rou Cong Rong	32,82	–
Yin Chen Hao	34,02	–
Du Zhong	34,36	–
Gu Sui Bu	35,81	–
Qiang Huo	37,48	–
Sang Ji Sheng	39,44	–
Yu Jin	41,18	–
Fu Zi	41,32	–
Yan Hu Suo	41,96	–
Gou Teng	42,76	–
Gua Lou	43,58	–
Ji Li	44,02	–
Cang Er Zi	44,49	–
Niu Bang Zi	44,91	–
E Zhu	45,44	–
Hou Po	45,94	–
Dan Shen	46,34	–
Chen Pi	46,70	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bo He	46,94	–
Wu Mei	47,02	–
(Bai) Dou Kou	47,58	–
Che Qian Zi	48,64	–
Bai Jiang Cao	49,06	–
Ju Hua	49,44	–
Wu Yao	49,79	–

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.

Kalibrierproben

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 37 934 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.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	G095H0770321	2
Phytocomm	Han Lian Cao	G095H0770521	4

- 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.

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	6,53
62680	62680	0,00	9,86

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 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**He Huan Pi**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60175-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
He Huan Pi	4	0	2

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Rou Gui	2,65	–
Tao Ren	3,64	–
Huo Ma Ren	4,42	–
Sheng Jiang	4,70	–
Ci Wu Jia	4,72	–
Mu Zei	5,02	–
Ma Huang Gen	5,06	–
Gui Zhi	5,20	–
Gou Teng	5,64	–
Lai Fu Zi	6,15	–
Di Gu Pi	7,23	–
Bai Zi Ren	7,30	–
Ji Xue Teng	7,72	–
Lian Zi	8,09	–
Bai Shao Yao	8,15	–
Tai Zi Shen	8,17	–
Fu Xiao Mai	8,42	–
Gu Sui Bu	8,79	–
Fu Ling	8,87	–
Lu Gen	9,72	–
Yi Yi Ren	9,90	–
Ban Xia (Jiang)	9,92	–
Ling Zhi	10,14	–
Ji Li	10,48	–
Shen Qu	11,17	–
Zhu Ru	11,27	–
Zhe Bei Mu	11,48	–
Bai Xian Pi	11,56	–
Fu Shen	11,77	–
Ye Jiao Teng	12,53	–
Tian Hua Fen	13,32	–
Fo Shou	13,42	–
Suan Zao Ren	14,00	–
(Fen) Bi Xie	14,34	–
Ze Xie	14,37	–
Ren Dong Teng	15,25	–
Jiang Huang	15,46	–
Zhu Ling	15,86	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gua Lou	16,25	–
She Gan	16,79	–
Tu Fu Ling	17,28	–
Chuan Xiong	17,71	–
Yu Jin	19,02	–
Ce Bai Ye	19,41	–
Lian Qiao	19,92	–
Yuan Zhi	20,00	–
Pi Pa Ye	20,20	–
Shan Yao	20,48	–
Chen Pi	20,59	–
Wu Yao	20,63	–
(Bai) Dou Kou	20,71	–
Dan Dou Chi	21,50	–
Sha Ren	21,61	–
Yan Hu Suo	22,73	–
Dan Shen	22,73	–
Jin Yin Hua	23,07	–
Mao Dong Qing	25,31	–
Fu Pen Zi	25,35	–
Chai Hu	25,51	–
Fu Zi	26,15	–
Cang Zhu	26,16	–
Yin Yang Huo	26,56	–
Jiao Gu Lan	26,73	–
Sang Bai Pi	27,06	–
Yi Mu Cao	27,12	–
Yu Zhu	27,31	–
Ban Lan Gen	27,55	–
Yin Chen Hao	27,84	–
Hong Jing Tian	28,12	–
Mang Xiao	28,38	–
Guang Huo Xiang	28,53	–
Dang Gui Wei	28,63	–
Jie Geng	29,36	–
Zhi Ke	30,05	–
Ma Huang	30,16	–
San Qi	30,21	–
Hou Po	30,26	–
Dang Gui	30,43	–
Zhi Mu	31,05	–
Ren Shen	31,57	–
E Zhu	31,82	–
Sang Ji Sheng	32,35	–
Gan Cao	32,35	–
Che Qian Zi	32,80	–
He Shou Wu	33,06	–
Shan Yu Rou	33,78	–
Qiang Huo	33,91	–
(Shi) Chang Pu	33,94	–
Bu Gu Zhi	34,57	–
Huang Qin	36,41	–
Dan Zhu Ye	36,82	–
Tu Si Zi	37,82	–
Hu Zhang	37,94	–
Jing Jie	37,95	–
Wu Wei Zi	38,88	–
Wu Zhu Yu	39,04	–
Mu Gua	39,50	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zi Hua Di Ding	39,90	–
Bai Hua She She Cao	39,96	–
Niu Bang Zi	40,14	–
Long Yan Rou	40,77	–
Chuang Mu Xiang	41,12	–
Gou Qi Zi	41,32	–
Huang Lian	41,45	–
Xia Ku Cao	41,45	–
Xiao Hui Xiang	41,87	–
Sang Zhi	42,31	–
Xin Yi	42,64	–
Chuan Niu Xi	42,97	–
Ze Lan	42,97	–
Ju Hua	43,33	–
Mu Dan Pi	43,49	–
Xiang Fu	43,96	–
Du Zhong	45,08	–
Ku Shen	45,11	–
Xi Xian Cao	45,67	–
Ge Gen	45,70	–
Nü Zhen Zi	45,88	–
Qing Pi	46,15	–
Fang Feng	46,58	–
Zhi Gan Cao	47,23	–
Bo He	47,67	–
Xie Bai	47,91	–
Xuan Fu Hua	49,86	–
Dong Gua Zi	50,77	–

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.

Kalibrierproben

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
PhytoComm	He Huan Pi	G010HS114SW1	62949	40	beim Lieferant
PhytoComm	He Huan Pi	G010HS114SW1	62950	40	beim Lieferant
PhytoComm	He Huan Pi	G010HS114TK1	62951	40	beim Lieferant
PhytoComm	He Huan Pi	G010HS114TK1	62952	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 320 Spektren von 8 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *He Huan Pi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 4 verschiedenen Chargen.

- 24 280 Spektren aus insgesamt 305 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *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
PhytoComm	He Huan Pi	G010HS114SW1	62949†	20
PhytoComm	He Huan Pi	G010HS114SW1	62950†	20
PhytoComm	He Huan Pi	G010HS114TK1	62951†	20
PhytoComm	He Huan Pi	G010HS114TK1	62952†	20

- 12 317 Spektren aus insgesamt 305 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

- 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	17	305	15	24 263
Typ B	27	140	20	12 290
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	99,8917 % (> 99,8766 %)	95,3125 % (> 94,3750 %)
Typ B	99,6667 % (> 99,6368 %)	87,5000 % (> 85,6250 %)
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 viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62402	62402	0,00	15,49
62403	62403	0,00	15,46
62645	62645	0,00	3,64
62646	62646	0,00	4,70
62949	62949	0,00	4,32
62950	62950	0,00	4,42
62951	62951	0,00	2,77
62952	62952	0,00	2,65

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**He Shou Wu**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60101-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Xuan Fu Hua	6,23	–
Sang Ji Sheng	10,25	–
Yin Chen Hao	12,71	–
Mu Dan Pi	14,41	–
Gu Sui Bu	14,57	–
Jing Jie	15,29	–
He Huan Pi	16,00	–
Dan Zhu Ye	18,07	–
Sang Bai Pi	20,64	–
Chen Pi	23,02	–
Sha Ren	23,30	–
Mang Xiao	23,98	–
Jin Qian Cao	25,94	–
Ge Gen	26,30	–
Shan Yu Rou	26,92	–
Ji Li	28,08	–
Du Zhong	28,79	–
Wu Yao	29,02	–
Jiang Huang	29,44	–
Hong Jing Tian	29,66	–
Nü Zhen Zi	29,81	–
Bu Gu Zhi	29,89	–
Wu Zhu Yu	30,62	–
Gou Teng	31,70	–
Chuan Niu Xi	34,51	–
Dang Gui	34,89	–
Tu Si Zi	35,29	–
(Shi) Chang Pu	36,09	–
(Bai) Dou Kou	36,22	–
Shan Yao	36,86	–
Bai Hua She She Cao	37,14	–
E Zhu	38,14	–
Fang Feng	39,07	–
Wu Jia Pi	39,32	–
Yi Mu Cao	39,76	–
Sang Ye	40,37	–
Ding Xiang	40,52	–
Zhi Shi	40,77	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ju Hua	41,40	–
Xiang Fu	42,08	–
Bing Lang	42,15	–
Hu Zhang	42,39	–
Huang Qi	42,52	–
Di Gu Pi	42,63	–
Xiao Hui Xiang	44,90	–
Ba Ji Tian	47,44	–
Chuan Lian Zi	47,49	–
Zhi Ke	48,19	–
Xia Ku Cao	48,27	–
Du Huo	48,71	–
Xin Yi	48,93	–
Gua Lou	49,64	–
Ku Shen	49,98	–
Hua Shi	50,23	–

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.

Kalibrierproben

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 37 934 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.

- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	G198H0718222	1
Phytocomm	He Shou Wu	G198H0718421	3
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 Mo-

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

dell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	24 440
Typ B	0	80	0	12 397
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:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9700 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9403 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62301	62301	0,00	6,63
62302	62302	0,00	6,23
62745	62745	0,00	14,63
62746	62746	0,00	14,41

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Hong Hua**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60206-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Hong Hua	2	0	2

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Shan Yao	10,92	–
Zhi Gan Cao	11,05	–
Jiao Gu Lan	11,80	–
Zhi Ke	12,48	–
Wu Wei Zi	14,91	–
Huang Bai	15,14	–
Gan Cao	15,38	–
Chuang Mu Xiang	15,61	–
Jin Yin Hua	15,68	–
Qing Hao	15,84	–
Zi Hua Di Ding	17,21	–
Qing Pi	17,31	–
Ma Huang	17,46	–
Shan Yu Rou	18,33	–
Hong Jing Tian	18,71	–
Sang Ye	18,83	–
Ren Shen	19,96	–
Dan Dou Chi	21,50	–
Suan Zao Ren	21,79	–
Dan Shen	22,01	–
Huang Lian	22,06	–
Bo He	22,63	–
Sha Ren	22,81	–
Hou Po	23,01	–
Gou Qi Zi	23,03	–
Mao Dong Qing	23,36	–
Xie Bai	23,43	–
Wu Mei	23,44	–
Cang Zhu	23,71	–
Ban Lan Gen	23,75	–
Chai Hu	24,07	–
Zhe Bei Mu	24,40	–
Fu Zi	25,13	–
Chuan Xiong	25,43	–
Qiang Huo	25,52	–
Fu Pen Zi	25,74	–
Jie Geng	26,40	–
Lian Qiao	26,63	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Guang Huo Xiang	26,90	–
Ku Shen	27,11	–
Chen Pi	27,11	–
Dang Gui	27,13	–
Gua Lou	27,35	–
Ye Jiao Teng	27,42	–
Pu Gong Ying	27,70	–
Tian Hua Fen	27,73	–
Ji Li	27,86	–
Du Zhong	27,91	–
Yin Yang Huo	28,27	–
Cang Er Zi	28,50	–
Huang Qin	28,58	–
Mang Xiao	29,40	–
She Gan	29,67	–
Ling Zhi	30,09	–
Ren Dong Teng	30,33	–
Chi Shao (Yao)	30,74	–
Jing Jie	30,74	–
Lu Gen	32,20	–
Mu Zei	32,22	–
Gu Sui Bu	32,52	–
Pi Pa Ye	32,57	–
Bai Jiang Cao	32,95	–
Yan Hu Suo	33,29	–
He Huan Pi	34,32	–
Bai Shao Yao	34,34	–
Ze Xie	35,10	–
Tu Fu Ling	35,11	–
Yu Zhu	35,51	–
San Qi	36,11	–
Lian Zi	36,92	–
Zhi Mu	37,15	–
Yuan Zhi	37,46	–
Niu Bang Zi	37,56	–
Ze Lan	37,93	–
Di Gu Pi	38,00	–
Zi Su Zi	38,73	–
Ce Bai Ye	38,85	–
Long Yan Rou	38,85	–
Bai Zi Ren	38,94	–
Mu Gua	39,04	–
Tao Ren	39,07	–
Tai Zi Shen	40,20	–
Xi Xian Cao	40,93	–
Dang Gui Wei	41,51	–
Bai Xian Pi	41,68	–
(Fen) Bi Xie	41,86	–
Che Qian Zi	41,88	–
Sheng Jiang	42,25	–
Huo Ma Ren	42,98	–
Yu Jin	43,23	–
Sang Zhi	44,71	–
Ji Xue Teng	44,77	–
Gou Teng	45,28	–
Zhu Ling	45,35	–
Xiang Fu	45,54	–
Shen Qu	45,84	–
Rou Gui	46,47	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Nü Zhen Zi	46,55	–
Zhu Ru	47,21	–
Lai Fu Zi	47,47	–
Yi Mu Cao	47,94	–
Gui Zhi	47,95	–
Ban Zhi Lian	48,77	–
Fu Ling	49,52	–

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.

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Hong Hua	G057HS173TG1	62915	40	beim Lieferant
PhytoComm	Hong Hua	G057HS173TG1	62916	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Hong Hua*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

- 80 Spektren von 4 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
PhytoComm	Hong Hua	G057HS173TG1	62915†	20
PhytoComm	Hong Hua	G057HS173TG1	62916†	20

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *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	g057h0901121	1
Phytocomm	Hong Hua	G057H0901221	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.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem 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	160	0	24 440
Typ B	0	80	0	12 397
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 % (> 99,9700 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9403 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
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 viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62663	62663	0,00	11,13
62664	62664	0,00	10,92
62915	62915	0,00	11,05
62916	62916	0,00	12,71

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Hong Jing Tian**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60031-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Jin Yin Hua	4,73	–
Zhi Gan Cao	5,67	–
Dan Shen	8,65	–
Chuan Xiong	9,23	–
Dan Dou Chi	10,14	–
Zi Hua Di Ding	10,23	–
Gan Cao	10,92	–
Hou Po	11,58	–
Guang Huo Xiang	11,94	–
Gua Lou	12,27	–
Fu Pen Zi	12,60	–
Gou Qi Zi	12,81	–
Ban Lan Gen	13,32	–
Pi Pa Ye	13,33	–
Fu Zi	14,13	–
Gu Sui Bu	14,19	–
Ren Dong Teng	14,65	–
Tian Hua Fen	14,92	–
Jiao Gu Lan	15,19	–
Zhi Ke	15,27	–
Ma Huang	15,33	–
Shan Yao	15,46	–
Suan Zao Ren	15,46	–
Chuang Mu Xiang	15,72	–
She Gan	15,84	–
Cang Zhu	15,99	–
Yin Yang Huo	16,52	–
Chai Hu	16,60	–
Bai Shao Yao	16,99	–
Yuan Zhi	17,44	–
Ye Jiao Teng	17,49	–
Qiang Huo	17,61	–
Lian Qiao	17,94	–
Mu Zei	18,11	–
Chen Pi	18,25	–
Yan Hu Suo	18,56	–
Lian Zi	18,57	–
Wu Wei Zi	18,69	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Hong Hua	18,78	–
Shen Qu	18,81	–
Mao Dong Qing	19,49	–
Bo He	19,50	–
Ji Li	19,68	–
Lu Gen	19,70	–
Ze Xie	20,43	–
Qing Pi	20,53	–
Sang Ji Sheng	20,70	–
Ce Bai Ye	21,23	–
Ren Shen	21,53	–
Bai Xian Pi	21,64	–
Huang Bai	22,08	–
Zhe Bei Mu	22,60	–
Tu Fu Ling	22,71	–
Jing Jie	22,77	–
He Huan Pi	22,80	–
Sha Ren	22,82	–
Di Gu Pi	23,03	–
Che Qian Zi	23,08	–
Mang Xiao	23,31	–
Ji Xue Teng	23,36	–
Yu Jin	23,37	–
Dang Gui	23,52	–
Ku Shen	23,64	–
Jie Geng	24,19	–
Ling Zhi	25,02	–
Long Yan Rou	25,07	–
Xie Bai	25,44	–
Gou Teng	25,45	–
Nü Zhen Zi	25,54	–
Yu Zhu	25,78	–
(Fen) Bi Xie	26,03	–
Tao Ren	26,15	–
Huang Lian	26,94	–
Ge Gen	26,97	–
Dang Gui Wei	27,01	–
Tai Zi Shen	27,21	–
Shan Yu Rou	27,23	–
Fang Feng	27,32	–
Zhu Ling	27,37	–
Huang Qin	27,41	–
Du Zhong	27,44	–
Yi Mu Cao	27,54	–
Xuan Fu Hua	27,71	–
Sheng Jiang	27,72	–
Gui Zhi	27,83	–
Chi Shao (Yao)	28,15	–
Huo Ma Ren	28,75	–
San Qi	28,92	–
Fu Ling	29,52	–
He Shou Wu	29,75	–
Bai Zi Ren	29,79	–
Rou Gui	30,82	–
Ci Wu Jia	31,41	–
Cang Er Zi	31,62	–
Sang Bai Pi	32,44	–
Bai Jiang Cao	33,31	–
Sang Zhi	33,58	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ma Huang Gen	34,51	–
Lai Fu Zi	34,51	–
Qing Hao	35,16	–
Zhi Mu	35,76	–
Wu Zhu Yu	36,59	–
Sang Ye	36,85	–
Mu Gua	37,16	–
Ban Xia (Jiang)	38,31	–
Dan Zhu Ye	38,43	–
Yin Chen Hao	38,90	–
Fo Shou	39,70	–
Zhu Ru	39,84	–
Hu Zhang	40,27	–
Pu Gong Ying	42,77	–
Yi Yi Ren	43,00	–
Bu Gu Zhi	43,21	–
Fu Xiao Mai	43,95	–
Ze Lan	44,50	–
Mu Dan Pi	45,68	–
(Shi) Chang Pu	45,88	–
Ban Zhi Lian	46,17	–
Xia Ku Cao	47,71	–
Ju Hua	47,80	–
Niu Bang Zi	49,43	–
Fu Shen	49,45	–
Huang Qi	49,86	–

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.

Kalibrierproben

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 37 934 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	G237H0906221	1
Phytocomm	Hong Jing Tian	G237H0906321	1

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

- 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	24 440
Typ B	0	78	2	12 397
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 % (> 99,9700 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9403 %)	97,5000 % (> 93,7500 %)
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 viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62305	62305	0,00	20,72
62306	62306	0,00	20,70
62639	62639	0,00	4,95
62640	62640	0,00	4,73

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Hou Po**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`50289-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chai Hu	7,08	–
Dan Dou Chi	7,17	–
Yu Jin	7,31	–
Yan Hu Suo	7,46	–
Mao Dong Qing	7,67	–
Ren Dong Teng	7,86	–
Ce Bai Ye	7,87	–
Shen Qu	7,87	–
Ling Zhi	8,12	–
Che Qian Zi	8,20	–
Shan Yao	8,50	–
Fu Pen Zi	8,50	–
Yin Yang Huo	8,65	–
Fu Zi	8,69	–
Bai Xian Pi	9,25	–
Guang Huo Xiang	9,38	–
Qiang Huo	9,58	–
Gu Sui Bu	9,75	–
Pi Pa Ye	9,88	–
Zhu Ling	10,28	–
Jing Jie	10,34	–
Chuan Xiong	10,59	–
Dan Shen	10,89	–
Ji Li	11,97	–
She Gan	12,45	–
Tu Fu Ling	12,72	–
Zi Hua Di Ding	13,00	–
Tian Hua Fen	13,33	–
Lian Zi	14,26	–
Ye Jiao Teng	14,40	–
Hong Jing Tian	14,87	–
Lian Qiao	15,22	–
Gan Cao	15,22	–
Jin Yin Hua	15,85	–
Qing Pi	15,85	–
Du Zhong	16,69	–
Ma Huang	17,05	–
Fu Ling	17,26	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Jiao Gu Lan	17,99	–
Bo He	18,55	–
Ban Lan Gen	18,68	–
Gua Lou	18,88	–
Bai Shao Yao	18,96	–
Mu Zei	18,97	–
Ji Xue Teng	19,01	–
Suan Zao Ren	19,14	–
Sha Ren	19,23	–
(Fen) Bi Xie	19,59	–
He Huan Pi	19,61	–
Lu Gen	20,93	–
Qing Hao	20,95	–
Gou Teng	21,04	–
Ma Huang Gen	21,05	–
Zhe Bei Mu	21,13	–
Sheng Jiang	21,17	–
Huang Bai	21,25	–
Zhi Gan Cao	21,30	–
Huo Ma Ren	22,20	–
Gui Zhi	23,02	–
Wu Wei Zi	23,32	–
Rou Gui	23,48	–
Huang Lian	23,95	–
Cang Zhu	24,01	–
Ze Xie	24,59	–
Yuan Zhi	24,67	–
Ren Shen	24,82	–
Di Gu Pi	24,89	–
Zhi Ke	25,18	–
Bai Zi Ren	25,29	–
Yi Yi Ren	25,57	–
Tao Ren	27,32	–
Gou Qi Zi	27,38	–
Chen Pi	27,53	–
Tai Zi Shen	27,60	–
Bai Jiang Cao	29,14	–
Chuang Mu Xiang	31,26	–
Yu Zhu	31,87	–
Mang Xiao	32,54	–
Ban Xia (Jiang)	33,00	–
Zhu Ru	33,28	–
Fu Xiao Mai	34,72	–
Dang Gui	34,76	–
Ci Wu Jia	34,81	–
Jie Geng	35,11	–
Xie Bai	35,43	–
Huang Qin	35,66	–
Hong Hua	35,94	–
San Qi	36,57	–
Dang Gui Wei	37,02	–
Chi Shao (Yao)	37,39	–
Sang Zhi	37,49	–
Ku Shen	37,95	–
Fo Shou	38,13	–
Lai Fu Zi	38,13	–
Pu Gong Ying	39,04	–
Shan Yu Rou	39,97	–
Cang Er Zi	40,09	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fu Shen	41,21	–
Long Yan Rou	41,54	–
Sang Ye	42,51	–
Ze Lan	43,86	–
Ban Zhi Lian	46,50	–
Xi Xian Cao	46,69	–
Zhi Mu	48,00	–

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.

Kalibrierproben

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 37 934 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.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese 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

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	24 520
Typ B	2	40	0	12 435
Typ C	0	0	1	856

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem 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 *Hou Po* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	99,9810 % (> 99,9512 %)	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.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62613	62613	0,00	7,17
62614	62614	0,00	7,08

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Hu Zhang**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60130-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zhi Shi	10,84	–
Han Lian Cao	11,47	–
Yu Xing Cao	13,22	–
Bai Hua She She Cao	16,07	–
Sang Ye	16,20	–
Xi Xian Cao	18,29	–
Xin Yi	18,37	–
Huang Lian	21,95	–
Xia Ku Cao	24,37	–
Ze Lan	25,05	–
Pu Gong Ying	25,25	–
Sha Ren	26,20	–
Mang Xiao	26,52	–
Jiang Huang	28,48	–
Yi Mu Cao	29,25	–
Shan Yao	31,12	–
Nü Zhen Zi	32,28	–
Xiang Fu	32,40	–
Tu Fu Ling	32,93	–
Sang Ji Sheng	34,48	–
Yin Chen Hao	36,27	–
He Huan Pi	36,97	–
Rou Cong Rong	37,55	–
Gu Sui Bu	38,54	–
Gou Teng	41,20	–
Bo He	47,13	–
Qiang Huo	48,39	–
Ju Hua	49,00	–
Du Zhong	49,76	–

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Kalibrierproben

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 37 934 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.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Hu Zhang*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Hu Zhang	`g197h0851321`	1
Phytocomm	Hu Zhang	`G197H0851321`	1

- 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	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	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 viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62565	62565	0,00	10,84
62566	62566	0,00	10,96

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Hua Shi**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`50308-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Mang Xiao	113,53	–

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.

Kalibrierproben

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 37 934 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.

- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	64	96	24 440
Typ B	0	29	51	12 397
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 % (> 99,9700 %)	40,0000 % (> 38,1250 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9403 %)	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 viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62425	62425	0,00	113,53
62426	62426	0,00	115,53
62637	62637	0,00	147,47
62638	62638	0,00	145,42

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Huang Bai**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60949-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Huang Bai	2	0	0

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zhi Ke	7,03	–
Bo He	7,35	–
Qing Hao	8,01	–
Qing Pi	8,59	–
Jiao Gu Lan	8,61	–
Fu Zi	10,11	–
Huang Lian	10,12	–
Zi Hua Di Ding	10,14	–
Dan Shen	10,38	–
Chai Hu	11,49	–
Qiang Huo	11,60	–
Tu Fu Ling	12,67	–
Hong Jing Tian	13,51	–
Sha Ren	13,68	–
Gan Cao	14,40	–
Du Zhong	14,52	–
Jing Jie	15,57	–
Bai Jiang Cao	15,61	–
Fu Pen Zi	15,88	–
Yin Yang Huo	16,31	–
Ye Jiao Teng	16,39	–
Yu Jin	16,51	–
Jin Yin Hua	16,93	–
Shan Yao	17,06	–
Hou Po	17,09	–
Sang Ye	17,72	–
Mao Dong Qing	17,75	–
Ma Huang	18,80	–
Yan Hu Suo	19,38	–
Wu Wei Zi	19,41	–
Zhi Gan Cao	19,83	–
Dan Dou Chi	19,92	–
Ban Lan Gen	19,96	–
Ce Bai Ye	20,21	–
Pu Gong Ying	20,77	–
Chuang Mu Xiang	21,63	–
Hong Hua	21,63	–
Pi Pa Ye	21,84	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Che Qian Zi	22,38	–
Chuan Xiong	22,70	–
Bai Xian Pi	22,97	–
Ren Dong Teng	24,03	–
Bai Shao Yao	24,12	–
Tian Hua Fen	24,81	–
Gu Sui Bu	26,18	–
Ze Lan	26,26	–
Lian Zi	27,39	–
Gua Lou	27,81	–
Suan Zao Ren	28,23	–
Ji Li	28,26	–
Lian Qiao	28,30	–
Ren Shen	28,32	–
She Gan	28,48	–
Di Gu Pi	28,60	–
Ji Xue Teng	28,97	–
Ling Zhi	29,02	–
Lu Gen	29,12	–
Gou Qi Zi	29,19	–
Mang Xiao	29,44	–
Mu Zei	30,03	–
Cang Er Zi	30,19	–
Cang Zhu	30,35	–
He Huan Pi	30,53	–
Wu Mei	30,55	–
Zhe Bei Mu	30,67	–
Xi Xian Cao	31,31	–
Guang Huo Xiang	31,84	–
(Fen) Bi Xie	32,13	–
Shen Qu	33,70	–
Shan Yu Rou	33,82	–
Zhu Ling	33,86	–
Yuan Zhi	34,17	–
Huang Qin	34,33	–
Nü Zhen Zi	35,39	–
Tao Ren	36,50	–
Ku Shen	37,10	–
Sheng Jiang	37,55	–
Ban Zhi Lian	37,82	–
Chi Shao (Yao)	37,83	–
Xie Bai	38,17	–
Rou Gui	38,29	–
Jie Geng	38,62	–
Zhi Shi	40,24	–
Gou Teng	40,49	–
Chen Pi	40,71	–
Dang Gui	40,95	–
Ze Xie	42,13	–
Yin Chen Hao	42,30	–
Tai Zi Shen	43,72	–
Fu Ling	43,85	–
Yu Zhu	45,32	–
Jiang Huang	45,36	–
Bai Zi Ren	45,41	–
Xin Yi	45,51	–
Huo Ma Ren	45,71	–
San Qi	45,80	–
Ma Huang Gen	46,27	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yi Mu Cao	46,31	–
(Shi) Chang Pu	48,49	–
Niu Bang Zi	48,60	–
Gui Zhi	48,66	–
Zi Su Zi	49,41	–
E Zhu	49,53	–
Dang Gui Wei	49,78	–

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.

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Huang Bai	G188HS262SV1	62837	40	beim Lieferant
PhytoComm	Huang Bai	G188HS262SV1	62838	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Huang Bai*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

- 80 Spektren von 4 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
PhytoComm	Huang Bai	G188HS262SV1	62837†	20
PhytoComm	Huang Bai	G188HS262SV1	62838†	20

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	160	0	24 440
Typ B	0	80	0	12 397
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:

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem 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 % (> 99,9700 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9403 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62697	62697	0,00	8,61
62698	62698	0,00	8,01
62837	62837	0,00	7,29
62838	62838	0,00	7,03

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Huang Lian**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60219-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Huang Lian	3	0	3

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Jiang Cao	12,97	–
Ze Lan	13,13	–
Huang Bai	13,26	–
Hu Zhang	13,61	–
Pu Gong Ying	13,67	–
Sang Ye	14,42	–
Yin Chen Hao	17,38	–
Sha Ren	17,39	–
Tu Fu Ling	20,04	–
Zhi Shi	20,09	–
Han Lian Cao	20,94	–
Bo He	21,10	–
Xin Yi	21,49	–
Shan Yao	21,59	–
Wu Mei	21,62	–
Ma Huang	21,78	–
Bai Hua She She Cao	23,83	–
Yu Xing Cao	24,45	–
Xi Xian Cao	25,14	–
Zhi Ke	25,26	–
Qiang Huo	25,53	–
Fu Zi	25,68	–
Nü Zhen Zi	25,77	–
Jing Jie	25,86	–
Mang Xiao	26,84	–
Qing Pi	26,90	–
Dan Shen	27,26	–
Chai Hu	28,39	–
Hou Po	28,61	–
Fu Pen Zi	29,48	–
Du Zhong	29,63	–
Yin Yang Huo	29,67	–
Yu Jin	30,54	–
Ye Jiao Teng	30,80	–
Hong Jing Tian	31,29	–
Jiao Gu Lan	31,36	–
Xia Ku Cao	31,65	–
Mao Dong Qing	32,47	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Qing Hao	32,69	–
Yi Mu Cao	33,68	–
Hong Hua	33,79	–
Wu Wei Zi	33,95	–
Che Qian Zi	34,48	–
Dan Dou Chi	34,69	–
Zi Hua Di Ding	34,73	–
Rou Cong Rong	36,37	–
Gan Cao	36,38	–
Jiang Huang	37,90	–
Zhi Gan Cao	38,45	–
Jin Yin Hua	39,23	–
Xiang Fu	40,70	–
Pi Pa Ye	40,87	–
Suan Zao Ren	41,10	–
Bai Xian Pi	41,23	–
Chuang Mu Xiang	41,78	–
Huang Qin	41,80	–
Cang Er Zi	42,97	–
Bai Shao Yao	44,26	–
He Huan Pi	44,41	–
Yan Hu Suo	44,99	–
Gou Teng	46,17	–
Sang Ji Sheng	46,44	–
Gu Sui Bu	46,76	–
Lian Qiao	47,65	–
Lian Zi	48,74	–
Ren Dong Teng	48,78	–
Chuan Xiong	48,79	–
Ce Bai Ye	49,25	–
Di Gu Pi	49,37	–
Lu Gen	49,88	–

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.

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Huang Lian	G079HS261TK2	62919	40	beim Lieferant
PhytoComm	Huang Lian	G079HS261TK2	62920	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Huang Lian*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 24 360 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 120 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Huang 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
PhytoComm	Huang Lian	G079HS261TK2	62919†	20
PhytoComm	Huang Lian	G079HS261TK2	62920†	20

- 12 357 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

- 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	1
Phytocomm	Huang Lian	G079H1205321	2
PhytoComm	Huang Lian	G079H1205321	4
Phytocomm	Huang Lian	G079H1205421	1
Phytocomm	Huang Lian	G079H1205521	2
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	240	0	24 360
Typ B	0	120	0	12 357
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:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9699 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9402 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	13,13
62288	62288	0,00	12,97
62707	62707	0,00	13,86
62708	62708	0,00	13,61
62919	62919	0,00	17,50
62920	62920	0,00	17,38

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Huang Qi**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60154-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Huang Qi	3	0	5

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Mu Gua	6,43	–
Zhi Gan Cao	8,03	–
Chi Shao (Yao)	10,43	–
Bai Zhu	12,21	–
Jie Geng	15,23	–
(Huai) Niu Xi	18,11	–
Sang Zhi	20,43	–
Long Dan (Cao)	20,69	–
Yuan Zhi	22,26	–
Chuan Lian Zi	22,74	–
Di Gu Pi	22,75	–
Bing Lang	25,88	–
Mang Xiao	26,99	–
Qin Jiao	27,47	–
Tian Hua Fen	28,21	–
Gua Lou	30,50	–
Bai He	31,07	–
Lian Qiao	32,17	–
Gan Cao	32,76	–
Dang Gui	34,16	–
Zhi Ke	34,62	–
Zi Su Zi	34,69	–
Chuan Niu Xi	35,42	–
Bai Zhi	35,53	–
Chuan Mu Tong	35,83	–
Tu Fu Ling	37,45	–
Shan Yao	37,78	–
Ban Zhi Lian	37,99	–
Bai Shao Yao	38,78	–
Lai Fu Zi	39,20	–
Sha Shen (Bei)	39,56	–
(Shi) Chang Pu	40,02	–
Chuan Xiong	40,20	–
Lian Zi	41,03	–
Cang Zhu	41,47	–
E Zhu	41,50	–
Bai Xian Pi	41,86	–
Gou Qi Zi	41,90	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gan Jiang	41,96	–
Du Huo	42,57	–
Ji Li	42,63	–
Suan Zao Ren	42,88	–
Ju Hua	43,60	–
Ma Huang	43,60	–
Chai Hu	44,25	–
Huang Qin	44,65	–
She Gan	44,72	–
Zhe Bei Mu	45,09	–
Jin Yin Hua	45,16	–
Ku Shen	45,62	–
Xiang Fu	45,73	–
Rou Gui	45,93	–
Gu Sui Bu	46,02	–
Chen Pi	46,24	–
Yan Hu Suo	46,75	–
Shan Yu Rou	46,78	–
Fu Zi	46,99	–
Ji Xue Teng	47,07	–
Ye Jiao Teng	47,18	–
Fo Shou	47,53	–
Jiao Gu Lan	47,72	–
Huang Bai	47,78	–
Niu Bang Zi	48,15	–
Cang Er Zi	48,22	–
Gou Teng	48,24	–
San Qi	48,86	–
Mai Ya	49,18	–
Ce Bai Ye	49,21	–
Wu Wei Zi	49,28	–
Fu Ling	49,61	–

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.

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Huang Qi	G040H1202924	62973	40	beim Lieferant
PhytoComm	Huang Qi	G040H1202924	62974	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Huang Qi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 24 360 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 120 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Huang Qi*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Huang Qi	G040H1202822	62383†	20
PhytoComm	Huang Qi	G040H1202822	62384†	20
PhytoComm	Huang Qi	G040H1202823	62511†	20
PhytoComm	Huang Qi	G040H1202823	62512†	20
PhytoComm	Huang Qi	G040H1202924	62973†	20
PhytoComm	Huang Qi	G040H1202924	62974†	20

- 12 357 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

- 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	2
Phytocomm	Huang Qi	G040H1202321	1
PhytoComm	Huang Qi	G040H1202321	1
Phytocomm	Huang Qi	G040H1202423	2
Phytocomm	Huang Qi	G040H1202521	2
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	240	0	24 360
Typ B	0	120	0	12 357
Typ C	7	3	7	840

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9699 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9402 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	99,4785 % (> 98,8910 %)	k.A. (k.A.)

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

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

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

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62383	62383	0,00	7,25
62384	62384	0,00	6,43
62511	62511	0,00	7,80
62512	62512	0,00	8,07
62973	62973	0,00	9,24
62974	62974	0,00	10,20

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Huang Qin**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60012-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Huang Qin	3	0	5

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Mang Xiao	23,60	–
Ma Huang	23,99	–
Dang Gui	26,56	–
Jin Yin Hua	26,86	–
Yu Zhu	27,15	–
Lian Qiao	28,46	–
Zhi Ke	28,87	–
Ye Jiao Teng	29,98	–
Jiao Gu Lan	30,28	–
Fu Pen Zi	31,26	–
Hou Po	32,22	–
Gou Qi Zi	32,60	–
Fu Zi	33,23	–
Yin Yang Huo	34,02	–
Tian Hua Fen	34,06	–
Gan Cao	34,28	–
Yan Hu Suo	34,59	–
Tai Zi Shen	34,88	–
Cang Zhu	34,94	–
Bai Shao Yao	36,66	–
Ren Shen	36,91	–
He Huan Pi	37,83	–
Zi Hua Di Ding	37,98	–
Pi Pa Ye	39,96	–
Ban Lan Gen	40,06	–
San Qi	40,21	–
Dang Gui Wei	40,34	–
Guang Huo Xiang	40,49	–
Shan Yu Rou	40,61	–
Lu Gen	40,94	–
Ku Shen	41,61	–
Chen Pi	42,89	–
Chuang Mu Xiang	43,18	–
Hong Hua	43,27	–
Hong Jing Tian	43,31	–
Chi Shao (Yao)	43,89	–
Huang Lian	44,11	–
Wu Wei Zi	44,12	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tao Ren	44,30	–
Shan Yao	44,84	–
Rou Gui	45,67	–
Qiang Huo	46,22	–
Zhe Bei Mu	46,44	–
Di Gu Pi	46,48	–
Gua Lou	46,59	–
Dan Dou Chi	47,34	–
Gou Teng	48,22	–
Ze Xie	48,57	–
Suan Zao Ren	48,64	–
Ci Wu Jia	48,90	–
Ji Xue Teng	49,39	–
Sheng Jiang	49,81	–
Mu Zei	49,84	–

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.

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Huang Qin	G225HS259TH2	62789	40	beim Lieferant
PhytoComm	Huang Qin	G225HS259TH2	62790	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Huang Qin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 24 360 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 120 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Huang 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
PhytoComm	Huang Qin	G225HS259TH2	62789†	20
PhytoComm	Huang Qin	G225HS259TH2	62790†	20

- 12 357 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	g225h1204121	1
Phytocomm	Huang Qin	G225H1204221	1
PhytoComm	Huang Qin	G225H1204221	1
PhytoComm	Huang Qin	G225H1204322	5
Phytocomm	Huang Qin	G225H1204522	3

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

- 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	240	0	24 360
Typ B	0	120	0	12 357
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:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9699 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9402 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	24,52
62282	62282	0,00	23,99
62709	62709	0,00	23,72
62710	62710	0,00	23,63
62789	62789	0,00	23,67
62790	62790	0,00	23,60

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Huo Ma Ren**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60234-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
He Huan Pi	3,65	–
Mu Zei	4,76	–
Bai Shao Yao	6,82	–
Gu Sui Bu	6,88	–
Gou Teng	7,34	–
Shen Qu	7,72	–
Tao Ren	7,73	–
Lu Gen	8,23	–
Lian Zi	8,75	–
Gui Zhi	8,99	–
Sheng Jiang	9,05	–
Tai Zi Shen	9,63	–
Ling Zhi	9,69	–
Fu Ling	9,78	–
Ji Xue Teng	9,80	–
Ji Li	9,86	–
Tian Hua Fen	10,49	–
Ci Wu Jia	10,67	–
Zhe Bei Mu	10,69	–
Rou Gui	10,73	–
Bai Xian Pi	11,07	–
Ye Jiao Teng	11,46	–
(Fen) Bi Xie	11,53	–
Ren Dong Teng	11,57	–
She Gan	11,66	–
Bai Zi Ren	11,95	–
Zhu Ling	12,06	–
Yi Yi Ren	12,49	–
Lai Fu Zi	12,50	–
Suan Zao Ren	12,50	–
Fu Xiao Mai	13,24	–
Di Gu Pi	13,35	–
Ban Xia (Jiang)	14,22	–
Ma Huang Gen	14,34	–
Fo Shou	15,47	–
Chuan Xiong	15,48	–
Ce Bai Ye	15,52	–
Yu Jin	15,97	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Lian Qiao	16,04	–
Ze Xie	16,17	–
Tu Fu Ling	16,20	–
Gua Lou	16,50	–
Pi Pa Ye	16,64	–
Zhu Ru	16,66	–
Shan Yao	16,83	–
Dan Dou Chi	17,80	–
Yan Hu Suo	18,97	–
Dan Shen	19,35	–
Fu Zi	19,55	–
Chen Pi	20,79	–
Fu Pen Zi	21,07	–
Jin Yin Hua	21,40	–
Chai Hu	21,51	–
Yin Yang Huo	21,67	–
Yuan Zhi	21,71	–
Mao Dong Qing	22,37	–
Guang Huo Xiang	23,48	–
Jiao Gu Lan	23,82	–
Hong Jing Tian	24,48	–
Hou Po	24,82	–
Ban Lan Gen	25,45	–
Yu Zhu	25,90	–
Ma Huang	26,09	–
Fu Shen	26,29	–
Che Qian Zi	26,37	–
Cang Zhu	26,37	–
Dang Gui Wei	27,29	–
Gan Cao	27,42	–
Zhi Ke	28,58	–
Qiang Huo	29,09	–
Jie Geng	29,18	–
Ren Shen	29,24	–
Dang Gui	30,18	–
San Qi	30,82	–
Jing Jie	32,36	–
Mang Xiao	32,98	–
Zi Hua Di Ding	34,76	–
Wu Wei Zi	34,85	–
Huang Qin	34,91	–
Zhi Mu	35,28	–
Shan Yu Rou	35,94	–
Sha Ren	36,78	–
Huang Lian	37,16	–
Chuang Mu Xiang	38,91	–
Sang Zhi	40,04	–
Gou Qi Zi	40,11	–
Mu Gua	40,28	–
Qing Pi	40,30	–
Long Yan Rou	40,31	–
Zhi Gan Cao	40,45	–
Du Zhong	40,61	–
Bo He	42,29	–
Ku Shen	42,78	–
Xie Bai	44,32	–
Huang Bai	46,62	–
Chi Shao (Yao)	47,45	–

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.

Kalibrierproben

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 37 934 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.
- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Huo Ma Ren*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Huo Ma Ren	`G141HS061`	2

- 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	2	76	4	24 518
Typ B	3	37	3	12 434
Typ C	0	0	2	855

Die Substanz/Substanzgruppe *Huo Ma 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	99,9911 % (> 99,9761 %)	95,0000 % (> 91,2500 %)
Typ B	99,9893 % (> 99,9596 %)	92,5000 % (> 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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	4,91
62712	62712	0,00	3,65

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ji Li**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60110-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Lai Fu Zi	4,27	–
Ling Zhi	4,59	–
Lian Qiao	5,21	–
Bai Shao Yao	5,96	–
Tian Hua Fen	6,09	–
Shen Qu	6,37	–
Bai Zi Ren	7,02	–
Mu Zei	7,23	–
Sheng Jiang	7,29	–
Zhe Bei Mu	7,29	–
Tai Zi Shen	7,47	–
Lian Zi	7,97	–
Huo Ma Ren	8,17	–
He Huan Pi	8,40	–
Fu Zi	8,78	–
Gua Lou	8,87	–
Pi Pa Ye	9,63	–
Zhu Ru	9,88	–
Ren Dong Teng	10,05	–
Shan Yao	10,07	–
Ci Wu Jia	10,16	–
Gu Sui Bu	10,26	–
Tao Ren	10,48	–
Fu Ling	11,69	–
Di Gu Pi	11,99	–
Gui Zhi	12,07	–
Chuan Xiong	12,43	–
Hou Po	12,61	–
Ye Jiao Teng	12,96	–
Mao Dong Qing	13,02	–
Fu Xiao Mai	13,39	–
Yu Jin	13,39	–
Jiang Huang	13,41	–
Yuan Zhi	13,80	–
Che Qian Zi	14,26	–
Ze Xie	14,27	–
Chai Hu	14,29	–
Suan Zao Ren	14,35	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gou Teng	14,63	–
Ban Xia (Jiang)	14,78	–
Fu Pen Zi	15,03	–
E Zhu	15,10	–
Yi Yi Ren	15,46	–
(Bai) Dou Kou	15,51	–
Bai Xian Pi	15,71	–
Dan Shen	15,76	–
Jiao Gu Lan	15,85	–
Tu Fu Ling	16,23	–
Lu Gen	16,27	–
Rou Gui	16,30	–
Dan Dou Chi	16,35	–
Ji Xue Teng	16,38	–
Chen Pi	16,66	–
Ce Bai Ye	16,70	–
Cang Zhu	16,92	–
Sha Ren	17,40	–
Zhu Ling	17,42	–
Fo Shou	17,77	–
Dang Gui Wei	17,89	–
She Gan	18,07	–
Jin Yin Hua	18,09	–
San Qi	18,65	–
Yan Hu Suo	18,94	–
Guang Huo Xiang	19,65	–
Ban Lan Gen	20,46	–
Ren Shen	20,82	–
(Fen) Bi Xie	20,91	–
Jie Geng	21,05	–
Dang Gui	21,11	–
Yu Zhu	21,24	–
Chuan Lian Zi	21,86	–
Zi Su Zi	21,91	–
Yin Yang Huo	22,36	–
Du Huo	22,91	–
Sha Shen (Bei)	22,94	–
Ma Huang Gen	23,18	–
Qiang Huo	23,33	–
Zhi Mu	23,49	–
Wu Wei Zi	23,66	–
Zhi Gan Cao	24,75	–
Ku Shen	24,90	–
Chuan Niu Xi	25,00	–
Hong Jing Tian	25,25	–
Mang Xiao	25,40	–
Xie Bai	25,55	–
Gan Cao	25,69	–
Gan Jiang	26,07	–
Niu Bang Zi	26,77	–
Shan Yu Rou	27,00	–
Gou Qi Zi	27,14	–
Zhi Ke	27,39	–
Qing Pi	27,59	–
Sang Zhi	27,60	–
Cang Er Zi	28,50	–
Mu Gua	28,54	–
Huang Qin	28,72	–
(Shi) Chang Pu	28,81	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Hua She She Cao	29,08	–
(Huai) Niu Xi	29,18	–
Wu Yao	29,53	–
Ma Huang	29,91	–
Xiang Fu	30,18	–
Du Zhong	30,20	–
Mi Huan Jun	30,30	–
Zi Hua Di Ding	31,42	–
Jing Jie	32,04	–
Chuang Mu Xiang	32,38	–
Fu Shen	32,95	–
Long Yan Rou	33,39	–
Bo He	33,61	–
Huang Lian	34,20	–
Xiao Hui Xiang	35,52	–
Bai Zhi	35,65	–
Huang Qi	37,07	–
Huang Bai	38,13	–
Ba Ji Tian	38,28	–
Mu Dan Pi	38,56	–
Ju Hua	39,61	–
Chi Shao (Yao)	39,84	–
Sang Ji Sheng	40,61	–
Xin Yi	40,70	–
Chuan Mu Tong	42,55	–
Xu Duan	42,82	–
Da Zao	43,07	–
Qin Jiao	43,15	–
Wang Bu Liu Xing	43,22	–
Yi Mu Cao	43,60	–
Fang Feng	45,37	–
Mai Ya	46,27	–
Xi Xian Cao	46,37	–
He Shou Wu	46,76	–
Ze Lan	47,20	–
Hong Hua	47,21	–
Long Dan (Cao)	47,83	–
Qing Hao	48,08	–
Bai Zhu	48,69	–
Bai Jiang Cao	49,17	–
Pu Gong Ying	49,37	–
Yin Chen Hao	50,48	–

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.

Kalibrierproben

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

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
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 37 934 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.

- 24 360 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 12 357 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	1	240	0	24 359
Typ B	3	114	6	12 354
Typ C	0	0	1	856

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 gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	99,9964 % (> 99,9814 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	99,9786 % (> 99,9487 %)	95,0000 % (> 92,5000 %)
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 viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62319	62319	0,00	13,08
62320	62320	0,00	13,22
62545	62545	0,00	4,83
62546	62546	0,00	4,59
62721	62721	0,00	4,27
62722	62722	0,00	4,28

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 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ji Xue Teng**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60099-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Lu Gen	3,90	–
Ye Jiao Teng	4,17	–
He Huan Pi	5,43	–
Rou Gui	6,12	–
Ma Huang Gen	6,86	–
Ren Dong Teng	7,91	–
Gou Teng	9,40	–
(Fen) Bi Xie	10,23	–
Mu Zei	10,46	–
Fo Shou	10,76	–
Gui Zhi	10,82	–
Bai Shao Yao	11,47	–
Tai Zi Shen	11,59	–
She Gan	11,73	–
Huo Ma Ren	11,74	–
Fu Ling	12,06	–
Bai Xian Pi	12,12	–
Dan Dou Chi	14,15	–
Yi Yi Ren	14,19	–
Sheng Jiang	14,47	–
Gu Sui Bu	15,20	–
Tu Fu Ling	15,85	–
Ling Zhi	16,41	–
Tao Ren	16,51	–
Shen Qu	16,64	–
Dan Shen	16,74	–
Lian Zi	16,88	–
Ci Wu Jia	17,10	–
Zhu Ling	17,11	–
Ban Xia (Jiang)	17,36	–
Fu Shen	17,64	–
Suan Zao Ren	18,02	–
Ma Huang	19,07	–
Yin Yang Huo	19,62	–
Yan Hu Suo	19,96	–
Guang Huo Xiang	20,37	–
Yu Jin	20,39	–
Fu Xiao Mai	20,69	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Lai Fu Zi	20,70	–
Zhe Bei Mu	20,98	–
Di Gu Pi	21,79	–
Chuan Xiong	22,18	–
Ji Li	22,77	–
Lian Qiao	23,25	–
Ce Bai Ye	23,32	–
Jin Yin Hua	23,57	–
Tian Hua Fen	23,58	–
Bai Zi Ren	24,59	–
Ze Xie	25,45	–
Pi Pa Ye	25,73	–
Chai Hu	25,90	–
Fu Zi	25,94	–
Gua Lou	26,00	–
Mao Dong Qing	26,13	–
Hong Jing Tian	26,55	–
Fu Pen Zi	26,70	–
Chen Pi	27,05	–
Jing Jie	27,85	–
Gan Cao	27,91	–
Zhu Ru	27,93	–
Zhi Ke	28,32	–
Shan Yao	28,56	–
Jiao Gu Lan	28,70	–
Hou Po	28,73	–
Yu Zhu	29,54	–
Qiang Huo	30,39	–
Ban Lan Gen	30,41	–
Mang Xiao	30,60	–
Yuan Zhi	30,73	–
Cang Zhu	31,62	–
Zi Hua Di Ding	31,66	–
Sha Ren	32,41	–
Ren Shen	32,88	–
Che Qian Zi	32,98	–
Huang Lian	34,02	–
Huang Qin	34,53	–
Dang Gui Wei	35,06	–
Jie Geng	35,13	–
Dang Gui	35,16	–
Wu Wei Zi	39,22	–
Zhi Mu	39,30	–
Du Zhong	39,33	–
Long Yan Rou	39,67	–
Bo He	39,87	–
Sang Zhi	39,93	–
Chuang Mu Xiang	41,63	–
Gou Qi Zi	42,40	–
San Qi	42,64	–
Shan Yu Rou	42,83	–
Huang Bai	42,96	–
Chi Shao (Yao)	44,21	–
Zhi Gan Cao	44,51	–
Mu Gua	46,35	–
Ban Zhi Lian	47,41	–
Qing Pi	47,73	–
Hong Hua	49,23	–

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.

Kalibrierproben

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 37 934 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.
- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	154	6	24 437
Typ B	3	78	2	12 394
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	99,9857 % (> 99,9707 %)	96,2500 % (> 94,3750 %)
Typ B	99,9714 % (> 99,9416 %)	97,5000 % (> 93,7500 %)
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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	4,45
62560	62560	0,00	4,17
62723	62723	0,00	3,90
62724	62724	0,00	4,96

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Jiang Huang**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60181-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Jiang Huang	1	0	2

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sha Ren	14,08	–
(Bai) Dou Kou	19,18	–
Ji Li	19,33	–
He Huan Pi	20,50	–
Bai Hua She She Cao	20,52	–
E Zhu	23,61	–
Yan Hu Suo	23,77	–
Shan Yao	24,30	–
Wang Bu Liu Xing	25,58	–
Yi Mu Cao	25,83	–
Cang Er Zi	27,87	–
Ze Lan	28,11	–
Niu Bang Zi	28,18	–
Chen Pi	28,68	–
Huang Lian	29,64	–
Mang Xiao	29,81	–
Xin Yi	30,35	–
Xiang Fu	31,51	–
Hu Zhang	32,56	–
Zhi Ke	32,86	–
Yin Chen Hao	33,95	–
Zi Su Zi	34,07	–
Wu Yao	34,66	–
Du Zhong	35,03	–
Di Gu Pi	35,15	–
Mao Dong Qing	35,51	–
Xi Xian Cao	35,75	–
Pu Gong Ying	35,80	–
Sang Ye	36,49	–
(Shi) Chang Pu	36,59	–
Suan Zao Ren	37,42	–
Xiao Hui Xiang	37,61	–
Gan Jiang	38,08	–
Gu Sui Bu	38,19	–
Qiang Huo	40,77	–
Sang Ji Sheng	40,90	–
Gua Lou	42,04	–
Nü Zhen Zi	42,10	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bo He	42,67	–
Sha Shen (Bei)	45,05	–
Hong Jing Tian	45,66	–
Dan Dou Chi	45,66	–
Mi Huan Jun	45,74	–
Tian Hua Fen	46,11	–
Tu Fu Ling	46,24	–
Jiao Gu Lan	46,28	–
Xia Ku Cao	46,45	–
Shan Yu Rou	46,60	–
Xu Duan	46,64	–
Han Lian Cao	47,02	–
He Shou Wu	47,38	–
Yu Xing Cao	47,95	–
Lian Qiao	48,10	–
Chuan Niu Xi	48,24	–
Dang Gui	48,46	–
Wu Wei Zi	49,21	–

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.

Kalibrierproben

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	G085H1716821	62519	40	beim Lieferant
PhytoComm	Jiang Huang	G085H1716821	62520	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Jiang Huang*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *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	G085H1716821	62519†	20
PhytoComm	Jiang Huang	G085H1716821	62520†	20

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	G085H1716321	1
Phytocomm	Jiang Huang	G085H1716422	3
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.

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

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	80	0	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
Typ C	3	0	5	849

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,3023 % (> 98,7155 %)	k.A. (k.A.)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62519	62519	0,00	14,08
62520	62520	0,00	14,52

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 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Jiao Gu Lan**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60332-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Jiao Gu Lan	3	0	1

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Jin Yin Hua	7,74	–
Shan Yao	9,71	–
Cang Zhu	10,82	–
Zhi Gan Cao	10,94	–
Suan Zao Ren	11,07	–
Lian Qiao	11,71	–
Dan Shen	11,94	–
Zi Hua Di Ding	12,09	–
Hong Hua	13,80	–
Ji Li	14,01	–
Chai Hu	14,22	–
Wu Wei Zi	14,26	–
Xie Bai	14,46	–
Ku Shen	14,80	–
Hong Jing Tian	14,88	–
Qing Pi	15,04	–
Zhi Ke	15,77	–
Mao Dong Qing	15,88	–
Chuan Xiong	16,07	–
Ling Zhi	16,42	–
Qing Hao	16,45	–
Ban Lan Gen	16,61	–
Gou Qi Zi	17,18	–
Bai Zi Ren	18,02	–
Shan Yu Rou	18,04	–
Guang Huo Xiang	18,51	–
Gua Lou	18,54	–
Dan Dou Chi	18,55	–
Gan Cao	18,63	–
Chuang Mu Xiang	18,86	–
Zhe Bei Mu	18,95	–
Tian Hua Fen	19,03	–
Pi Pa Ye	19,31	–
Chen Pi	19,40	–
Yuan Zhi	20,12	–
Hou Po	20,93	–
Ren Shen	21,38	–
Lian Zi	21,74	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Qiang Huo	22,20	–
She Gan	22,45	–
Cang Er Zi	22,58	–
Yan Hu Suo	22,59	–
Ren Dong Teng	22,77	–
Bo He	22,91	–
Gu Sui Bu	23,44	–
Bai Shao Yao	24,46	–
Huang Bai	24,73	–
Fu Zi	25,01	–
Sang Ye	25,31	–
Du Zhong	25,31	–
Ye Jiao Teng	25,41	–
Fu Ling	25,53	–
Yin Yang Huo	25,63	–
Shen Qu	25,98	–
Ma Huang	26,12	–
San Qi	26,21	–
Sha Ren	26,30	–
Fu Pen Zi	26,40	–
Mu Zei	26,64	–
Di Gu Pi	26,75	–
Yu Zhu	27,05	–
He Huan Pi	27,45	–
Ze Xie	27,96	–
Jie Geng	28,02	–
Lu Gen	28,24	–
Dang Gui	28,40	–
Ce Bai Ye	28,68	–
Huo Ma Ren	28,85	–
Bai Xian Pi	29,12	–
Tai Zi Shen	29,51	–
Sheng Jiang	29,82	–
Huang Lian	30,60	–
Zhi Mu	30,85	–
Yu Jin	30,85	–
Wu Mei	30,86	–
Che Qian Zi	31,34	–
Chi Shao (Yao)	31,37	–
Jing Jie	31,76	–
Zhu Ru	31,84	–
Mang Xiao	31,93	–
Ji Xue Teng	32,32	–
Zhu Ling	32,85	–
Gou Teng	33,76	–
Bai Jiang Cao	34,24	–
Huang Qin	34,70	–
Mu Gua	35,45	–
Long Yan Rou	35,77	–
Tao Ren	36,63	–
Gui Zhi	37,05	–
Dang Gui Wei	37,15	–
Tu Fu Ling	38,03	–
Sang Zhi	39,48	–
Rou Gui	40,35	–
(Fen) Bi Xie	40,81	–
Lai Fu Zi	40,82	–
Ci Wu Jia	41,76	–
Niu Bang Zi	42,34	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yi Yi Ren	43,28	–
Pu Gong Ying	43,33	–
Ze Lan	45,18	–
Xi Xian Cao	46,05	–
Fu Xiao Mai	46,66	–
Ma Huang Gen	46,98	–
Ban Xia (Jiang)	49,84	–
Nü Zhen Zi	49,92	–

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.

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Jiao Gu Lan	G065HS424TL1	62907	40	beim Lieferant
PhytoComm	Jiao Gu Lan	G065HS424TL1	62908	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Jiao Gu Lan*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 24 360 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *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
PhytoComm	Jiao Gu Lan	G065HS424TL1	62907†	20
PhytoComm	Jiao Gu Lan	G065HS424TL1	62908†	20

- 12 357 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

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	240	0	24 360
Typ B	0	120	0	12 357
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 % (> 99,9699 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9402 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62441	62441	0,00	7,74
62442	62442	0,00	9,20
62665	62665	0,00	9,71
62666	62666	0,00	9,99
62907	62907	0,00	10,21
62908	62908	0,00	9,88

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Jie Geng**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60034-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Jie Geng	3	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Jie Geng* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dang Gui Wei	4,38	–
Gua Lou	7,20	–
Cang Zhu	7,98	–
Dang Gui	8,90	–
Yuan Zhi	9,33	–
Bai Zhu	9,35	–
Zhi Mu	9,39	–
Bai Shao Yao	10,04	–
Chuan Lian Zi	10,46	–
Yu Zhu	10,59	–
Fo Shou	11,27	–
Sang Zhi	11,42	–
Di Gu Pi	12,82	–
Mu Gua	13,29	–
San Qi	13,39	–
Ye Jiao Teng	13,59	–
Zhi Gan Cao	13,60	–
Pi Pa Ye	14,37	–
Long Dan (Cao)	15,01	–
Gou Qi Zi	15,37	–
Tai Zi Shen	15,48	–
Huang Qi	15,84	–
Ren Shen	15,86	–
Chen Pi	16,07	–
Zhe Bei Mu	16,12	–
Chuan Xiong	16,28	–
Tian Hua Fen	16,61	–
Qin Jiao	17,39	–
Mu Zei	17,49	–
Ji Li	17,68	–
Jin Yin Hua	17,69	–
Bai He	17,78	–
Ban Lan Gen	17,81	–
Shen Qu	18,16	–
He Huan Pi	18,20	–
Long Yan Rou	18,33	–
Ren Dong Teng	18,63	–
Shan Yao	18,69	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Lian Qiao	19,32	–
Ci Wu Jia	19,32	–
Shan Yu Rou	19,77	–
Lai Fu Zi	19,85	–
Ku Shen	20,33	–
Zhu Ru	21,11	–
Rou Gui	21,14	–
Lian Zi	21,43	–
Bai Zi Ren	21,61	–
Ze Xie	21,64	–
Xie Bai	22,08	–
Jiao Gu Lan	22,78	–
Tao Ren	22,86	–
Chi Shao (Yao)	23,07	–
Ling Zhi	23,08	–
Chuang Mu Xiang	24,47	–
Sheng Jiang	24,62	–
Ban Xia (Jiang)	25,23	–
Tu Fu Ling	25,28	–
Zhi Ke	25,30	–
Suan Zao Ren	25,36	–
Gou Teng	25,41	–
Dan Dou Chi	25,60	–
Gan Jiang	25,78	–
Fu Ling	25,99	–
Sha Shen (Bei)	26,21	–
Lu Gen	26,44	–
(Huai) Niu Xi	26,44	–
Zi Su Zi	26,47	–
Fu Xiao Mai	26,64	–
Fu Pen Zi	26,66	–
Huo Ma Ren	26,82	–
Hong Jing Tian	27,22	–
Fu Zi	27,29	–
Gui Zhi	27,67	–
Ma Huang	27,68	–
Huang Qin	28,08	–
Gan Cao	28,11	–
Ji Xue Teng	28,22	–
Chuan Mu Tong	29,22	–
Hou Po	29,35	–
Mang Xiao	29,78	–
Mai Men Dong	30,00	–
Wu Wei Zi	30,27	–
Dan Shen	30,88	–
Bai Xian Pi	31,07	–
Gu Sui Bu	31,21	–
E Zhu	31,81	–
Cang Er Zi	33,59	–
Mao Dong Qing	33,93	–
Yin Yang Huo	34,07	–
Yi Yi Ren	34,23	–
Ban Zhi Lian	34,26	–
Chai Hu	34,76	–
(Shi) Chang Pu	35,07	–
Che Qian Zi	35,12	–
Guang Huo Xiang	35,15	–
Yan Hu Suo	37,24	–
Ma Huang Gen	37,28	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Zhi	37,49	–
Chuan Niu Xi	37,86	–
Bing Lang	38,19	–
(Fen) Bi Xie	38,50	–
Mai Ya	38,50	–
Ce Bai Ye	39,09	–
Mi Huan Jun	39,26	–
Niu Bang Zi	39,37	–
Fu Shen	40,77	–
Yu Jin	41,05	–
Qiang Huo	41,38	–
She Gan	41,57	–
Zi Hua Di Ding	43,51	–
Zhu Ling	44,64	–
Bo He	45,23	–
Jiang Huang	47,64	–
Qing Pi	47,87	–
Xiao Hui Xiang	48,86	–
Da Zao	49,04	–
Hong Hua	49,12	–
Sha Ren	49,13	–
Huang Lian	49,26	–
Dong Gua Zi	49,89	–
Pu Gong Ying	49,98	–
Jing Jie	50,15	–

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.

Kalibrierproben

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	G193H1015821	62365	40	beim Lieferant
PhytoComm	Jie Geng	G193H1015821	62366	40	beim Lieferant
PhytoComm	Jie Geng	G193H1015921	62843	40	beim Lieferant
PhytoComm	Jie Geng	G193H1015921	62844	40	beim Lieferant
PhytoComm	Jie Geng	G193HS221TP1	63029	40	beim Lieferant
PhytoComm	Jie Geng	G193HS221TP1	63030	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Jie Geng*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

- 24 360 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 120 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Jie Geng*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Jie Geng	G193H1015821	62365†	20
PhytoComm	Jie Geng	G193H1015821	62366†	20
PhytoComm	Jie Geng	G193H1015921	62843†	20
PhytoComm	Jie Geng	G193H1015921	62844†	20
PhytoComm	Jie Geng	G193HS221TP1	63029†	20
PhytoComm	Jie Geng	G193HS221TP1	63030†	20

- 12 357 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 5 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Jie Geng*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Jie Geng	g193h1015221	1
Phytocomm	Jie Geng	G193H1015521	4

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

- 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	240	0	24 360
Typ B	5	120	0	12 352
Typ C	4	2	3	848

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 % (> 99,9699 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	99,9786 % (> 99,9487 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	99,3798 % (> 98,7930 %)	k.A. (k.A.)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62365	62365	0,00	9,35
62366	62366	0,00	10,46
62843	62843	0,00	12,45
62844	62844	0,00	13,89
63029	63029	0,00	4,38
63030	63030	0,00	5,84

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

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 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Jin Qian Cao**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`50293-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sang Ye	16,68	–
Ding Xiang	17,17	–
Wu Jia Pi	19,90	–
Jing Jie	20,42	–
Mang Xiao	21,14	–
Du Zhong	24,32	–
Sang Ji Sheng	26,23	–
Gou Teng	27,99	–
Yu Xing Cao	31,86	–
Xuan Shen	33,18	–
Hong Jing Tian	33,48	–
Dan Zhu Ye	36,42	–
Ge Gen	36,58	–
Xuan Fu Hua	38,02	–
Yin Chen Hao	41,19	–
Nü Zhen Zi	42,75	–
Xian Mao	42,77	–
Zhi Shi	43,03	–
He Shou Wu	48,59	–
Hua Shi	49,02	–
(Sheng) Di Huang	49,10	–
Yi Mu Cao	52,63	–

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.

Kalibrierproben

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:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

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 37 934 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.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

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

- 1 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	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	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 viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62465	62465	0,00	16,68
62466	62466	0,00	17,07

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 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Jin Yin Hua**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60350-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Jin Yin Hua	2	0	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Jin Yin Hua* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ma Huang	8,86	–
Jiao Gu Lan	9,61	–
Ban Lan Gen	10,51	–
Chuan Xiong	11,00	–
Pi Pa Ye	11,35	–
Zhe Bei Mu	11,44	–
Yu Zhu	11,45	–
Lian Qiao	11,94	–
Yan Hu Suo	12,11	–
Ze Xie	12,16	–
Fu Zi	12,18	–
Tian Hua Fen	12,28	–
Gua Lou	12,51	–
Tai Zi Shen	12,52	–
Hou Po	12,56	–
Cang Zhu	12,69	–
Guang Huo Xiang	12,95	–
Dan Dou Chi	13,41	–
Ku Shen	13,59	–
Shan Yao	13,61	–
Gou Qi Zi	13,84	–
Zhi Gan Cao	13,94	–
Zhi Ke	13,96	–
Wu Wei Zi	14,49	–
Dang Gui	14,55	–
Ren Dong Teng	14,59	–
Bai Shao Yao	14,82	–
Ye Jiao Teng	15,03	–
He Huan Pi	16,43	–
Ling Zhi	16,68	–
Chai Hu	16,74	–
Huang Qin	16,75	–
Dang Gui Wei	16,87	–
Ren Shen	17,08	–
Ji Li	17,22	–
Lu Gen	17,68	–
Mu Zei	17,68	–
Suan Zao Ren	17,69	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fu Pen Zi	17,77	–
Dan Shen	17,84	–
Qing Pi	17,90	–
Chen Pi	17,95	–
Tao Ren	18,17	–
Zi Hua Di Ding	18,23	–
Hong Jing Tian	18,57	–
Xie Bai	18,91	–
Gan Cao	19,12	–
San Qi	19,80	–
Yuan Zhi	19,94	–
Gui Zhi	20,00	–
Gu Sui Bu	20,29	–
Jie Geng	20,41	–
She Gan	20,46	–
Bai Zi Ren	20,71	–
Chuang Mu Xiang	20,97	–
Di Gu Pi	21,01	–
Shan Yu Rou	21,22	–
Rou Gui	21,25	–
Lian Zi	21,69	–
Ci Wu Jia	22,07	–
Qiang Huo	22,11	–
Mao Dong Qing	22,16	–
Ji Xue Teng	22,21	–
Yin Yang Huo	22,72	–
Lai Fu Zi	23,56	–
Ban Xia (Jiang)	24,03	–
Huo Ma Ren	24,08	–
Zhi Mu	24,10	–
Shen Qu	24,26	–
Ce Bai Ye	24,84	–
Sheng Jiang	25,38	–
Gou Teng	25,51	–
Long Yan Rou	26,09	–
Che Qian Zi	26,15	–
Hong Hua	26,97	–
Tu Fu Ling	26,98	–
Bai Xian Pi	27,50	–
Yu Jin	27,84	–
Bo He	27,93	–
Fo Shou	27,99	–
Fu Ling	28,17	–
Zhu Ling	28,70	–
Mu Gua	29,40	–
Du Zhong	29,57	–
Zhu Ru	29,59	–
Huang Lian	29,97	–
Sha Ren	30,23	–
Mang Xiao	30,52	–
Chi Shao (Yao)	31,77	–
(Fen) Bi Xie	31,99	–
Sang Ye	32,35	–
Yi Yi Ren	32,54	–
Huang Bai	32,59	–
Jing Jie	32,98	–
Cang Er Zi	33,10	–
Fu Xiao Mai	33,21	–
Qing Hao	35,47	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fu Shen	37,70	–
Sang Zhi	38,23	–
Ma Huang Gen	39,94	–
Bai Jiang Cao	40,67	–
Ze Lan	49,95	–

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.

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Jin Yin Hua	G145HS311TH2	62897	40	beim Lieferant
PhytoComm	Jin Yin Hua	G145HS311TH2	62898	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Jin Yin Hua*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese 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
PhytoComm	Jin Yin Hua	G145HS311TH2	62897†	20
PhytoComm	Jin Yin Hua	G145HS311TH2	62898†	20

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	160	0	24 440
Typ B	2	80	0	12 395
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:

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem 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 % (> 99,9700 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	99,9857 % (> 99,9559 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62577	62577	0,00	9,88
62578	62578	0,00	9,61
62897	62897	0,00	10,40
62898	62898	0,00	8,86

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Jing Jie**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60088-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Jing Jie	3	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Jing Jie* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Hou Po	4,86	–
Mao Dong Qing	5,71	–
Chai Hu	5,85	–
Qiang Huo	5,98	–
Yu Jin	6,03	–
Yin Yang Huo	6,13	–
Du Zhong	6,97	–
Zi Hua Di Ding	7,58	–
Dan Dou Chi	7,84	–
Bai Xian Pi	7,91	–
Fu Zi	7,97	–
Ling Zhi	8,39	–
Ce Bai Ye	9,53	–
Che Qian Zi	9,64	–
Shan Yao	9,89	–
Bo He	10,32	–
Yan Hu Suo	10,39	–
Sha Ren	10,90	–
Shen Qu	11,03	–
Fu Pen Zi	11,72	–
Guang Huo Xiang	12,03	–
Dan Shen	12,06	–
Ye Jiao Teng	12,67	–
Ren Dong Teng	12,80	–
Chuan Xiong	13,62	–
Zhu Ling	13,73	–
Pi Pa Ye	13,74	–
Yin Chen Hao	13,89	–
Qing Pi	14,63	–
Qing Hao	15,03	–
Gu Sui Bu	15,32	–
Hong Jing Tian	15,55	–
Dan Zhu Ye	15,76	–
Ji Li	15,98	–
Lian Zi	16,05	–
Huang Bai	16,16	–
Tian Hua Fen	16,41	–
Sang Ji Sheng	16,73	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tu Fu Ling	16,86	–
Ma Huang	16,92	–
Wu Jia Pi	17,26	–
Ji Xue Teng	18,31	–
Jin Yin Hua	18,84	–
Jiao Gu Lan	19,11	–
He Shou Wu	19,26	–
Jin Qian Cao	19,99	–
Bai Jiang Cao	20,21	–
Gan Cao	20,28	–
Huang Lian	20,71	–
(Fen) Bi Xie	20,90	–
Bai Shao Yao	21,09	–
Lian Qiao	21,15	–
Suan Zao Ren	21,50	–
She Gan	21,52	–
Ban Lan Gen	21,64	–
Gua Lou	21,68	–
He Huan Pi	21,89	–
Xuan Fu Hua	22,39	–
Ma Huang Gen	22,94	–
Gou Teng	23,00	–
Wu Wei Zi	23,10	–
Zhi Ke	23,58	–
Mang Xiao	23,81	–
Di Gu Pi	24,02	–
Mu Zei	24,80	–
Fu Ling	25,10	–
Lu Gen	25,14	–
Rou Gui	25,35	–
Zhi Gan Cao	25,59	–
Bu Gu Zhi	25,60	–
Ren Shen	25,99	–
Yuan Zhi	26,03	–
Sheng Jiang	26,28	–
Huo Ma Ren	26,64	–
Cang Zhu	26,77	–
Zhe Bei Mu	27,78	–
Gou Qi Zi	28,05	–
Ding Xiang	28,21	–
Gui Zhi	28,46	–
Yu Xing Cao	28,94	–
Nü Zhen Zi	29,60	–
Pu Gong Ying	30,05	–
Yi Yi Ren	30,29	–
Ge Gen	30,92	–
Sang Bai Pi	30,98	–
Chuang Mu Xiang	31,52	–
Tao Ren	32,06	–
Sang Ye	32,14	–
Hong Hua	32,38	–
Chen Pi	34,18	–
Wu Zhu Yu	35,24	–
Bai Zi Ren	35,27	–
Chi Shao (Yao)	35,36	–
Ze Lan	35,40	–
Ze Xie	35,73	–
Tai Zi Shen	35,89	–
Sang Zhi	36,45	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Xuan Shen	37,41	–
Ban Xia (Jiang)	37,69	–
Ci Wu Jia	37,95	–
Huang Qin	38,34	–
Jie Geng	38,62	–
Xi Xian Cao	38,70	–
Zhu Ru	38,99	–
Cang Er Zi	39,08	–
Ban Zhi Lian	39,18	–
Xie Bai	39,60	–
Yu Zhu	39,68	–
Fo Shou	39,97	–
Dang Gui	41,33	–
Zhi Shi	41,43	–
Xian Mao	41,46	–
Fu Xiao Mai	41,50	–
Yi Mu Cao	41,52	–
Shan Yu Rou	42,05	–
Fu Shen	42,22	–
Dang Gui Wei	43,07	–
San Qi	43,36	–
Long Yan Rou	43,72	–
E Zhu	43,83	–
Jiang Huang	45,52	–
Ku Shen	47,23	–
Lai Fu Zi	48,00	–
Hua Shi	49,04	–

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.

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Jing Jie	G221HS218TH1	62785	40	beim Lieferant
PhytoComm	Jing Jie	G221HS218TH1	62786	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Jing Jie*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 24 360 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 120 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Jing Jie*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese 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
PhytoComm	Jing Jie	G221HS218TH1	62785†	20
PhytoComm	Jing Jie	G221HS218TH1	62786†	20

- 12 357 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Jing Jie*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

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

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	1	238	2	24 359
Typ B	1	117	3	12 356
Typ C	4	0	2	851

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	99,9964 % (> 99,9814 %)	99,1667 % (> 97,9167 %)
Typ B	99,9857 % (> 99,9558 %)	97,5000 % (> 95,0000 %)
Typ C	99,6512 % (> 99,0662 %)	k.A. (k.A.)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62497	62497	0,00	6,97
62498	62498	0,00	7,51

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62751	62751	0,00	14,25
62752	62752	0,00	13,89
62785	62785	0,00	5,03
62786	62786	0,00	4,86

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Jiu Da Huang**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`61389-2022-02-15`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Jiu Da Huang; Rhei radix et rhizoma praeparata

Besondere Hinweise

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

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Jiu Da Huang	1	0	0

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Jiu 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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Mang Xiao	15,91	–
Xuan Shen	30,46	–
Guang Huo Xiang	33,62	–
Hua Shi	47,38	–
Ding Xiang	48,69	–

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

Kalibrierproben

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

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Jiu Da Huang	G561HS013SW1	62821	40	beim Lieferant
PhytoComm	Jiu Da Huang	G561HS013SW1	62822	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Jiu Da Huang*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

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

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Jiu 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	Jiu Da Huang	G561HS013SW1	62821†	20
PhytoComm	Jiu Da Huang	G561HS013SW1	62822†	20

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Jiu 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.
- 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 *Jiu Da Huang* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden

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

alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Jiu 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	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
Typ C	0	0	0	857

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62821	62821	0,00	15,95
62822	62822	0,00	15,91

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ju Hua**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`10002256-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chen Pi	16,70	–
Fang Feng	17,67	–
Xiang Fu	17,73	–
Chuan Niu Xi	18,60	–
(Shi) Chang Pu	20,05	–
Shan Yu Rou	23,50	–
Dang Gui	25,11	–
Gua Lou	25,44	–
Mang Xiao	25,90	–
Wu Yao	26,24	–
Bing Lang	26,49	–
Gu Sui Bu	26,69	–
He Huan Pi	28,49	–
Sha Ren	28,76	–
Huang Qi	28,98	–
Chuan Lian Zi	29,36	–
Zhi Gan Cao	30,46	–
Ba Ji Tian	31,39	–
He Shou Wu	32,30	–
Wu Zhu Yu	32,66	–
Chi Shao (Yao)	32,77	–
Xu Duan	34,06	–
Hong Jing Tian	34,25	–
Ku Shen	34,45	–
Yi Mu Cao	34,67	–
Bai Zhi	35,80	–
Shan Yao	38,17	–
Sang Ji Sheng	38,53	–
Ji Li	38,67	–
Jiang Huang	39,07	–
Tian Hua Fen	39,59	–
Mu Dan Pi	40,04	–
Cang Er Zi	40,33	–
Sang Zhi	40,74	–
Ge Gen	41,08	–
Xiao Hui Xiang	41,15	–
(Huai) Niu Xi	42,09	–
Sang Bai Pi	42,36	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Di Gu Pi	42,84	–
Du Huo	42,95	–
E Zhu	43,04	–
Zhi Ke	43,55	–
Bai Zhu	43,60	–
Zi Su Zi	43,71	–
Lian Qiao	43,85	–
Xin Yi	43,92	–
Bai Hua She She Cao	44,05	–
Yuan Zhi	44,08	–
Gan Cao	44,12	–
Wu Wei Zi	44,30	–
Pu Gong Ying	44,51	–
Niu Bang Zi	44,69	–
Jie Geng	45,14	–
(Bai) Dou Kou	45,99	–
Yan Hu Suo	47,44	–
Sang Ye	50,17	–

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.

Kalibrierproben

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 37 934 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.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

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	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,8560 % (> 99,2695 %)	k.A. (k.A.)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62775	62775	0,00	16,76
62776	62776	0,00	16,70

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 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Jue Ming Zi**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	10002262-2022-02-15
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Jue Ming Zi; Cao jue ming; Cassiae torae semen

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Jue Ming Zi* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Mang Xiao	15,79	–
Guang Huo Xiang	31,13	–
Shu Di (Huang)	35,48	–
Hua Shi	41,15	–
(Sheng) Di Huang	41,25	–

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.

Kalibrierproben

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	G059H1097021	62927	40	beim Lieferant
PhytoComm	Jue Ming Zi	G059H1097021	62928	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Jue Ming Zi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

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

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

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *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	G059H1097021	62927†	20
PhytoComm	Jue Ming Zi	G059H1097021	62928†	20

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	80	0	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
Typ C	2	0	4	851

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

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62927	62927	0,00	15,89
62928	62928	0,00	15,79

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ku Shen**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60112-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Ku Shen	2	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ku Shen* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
San Qi	6,68	–
Lian Qiao	7,97	–
Zhe Bei Mu	8,99	–
Jin Yin Hua	10,01	–
Bai Zi Ren	10,61	–
Shan Yao	10,96	–
Ji Li	11,06	–
Jiao Gu Lan	11,31	–
Cang Zhu	11,78	–
Zhi Mu	12,22	–
Pi Pa Ye	12,52	–
Suan Zao Ren	12,68	–
Ling Zhi	13,64	–
Yuan Zhi	14,85	–
Lai Fu Zi	15,05	–
Tian Hua Fen	15,26	–
Gua Lou	16,00	–
Shan Yu Rou	16,34	–
Ren Shen	16,37	–
Xie Bai	16,41	–
Niu Bang Zi	16,78	–
Huo Ma Ren	17,22	–
Hou Po	17,32	–
Wu Wei Zi	17,41	–
Lian Zi	18,29	–
He Huan Pi	18,62	–
Gou Qi Zi	18,69	–
Dang Gui	18,96	–
Bai Shao Yao	19,00	–
Jie Geng	19,04	–
Chuan Xiong	19,11	–
Zhu Ru	19,14	–
Fu Zi	19,29	–
Ren Dong Teng	19,48	–
Mu Zei	19,62	–
Chuang Mu Xiang	20,49	–
Ze Xie	20,96	–
Fu Ling	21,03	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chen Pi	21,05	–
Sheng Jiang	21,11	–
Mao Dong Qing	21,26	–
Cang Er Zi	21,32	–
Tai Zi Shen	21,38	–
Yi Mu Cao	21,39	–
Yu Zhu	21,57	–
Zhi Ke	21,63	–
Mu Gua	22,66	–
Shen Qu	22,87	–
Di Gu Pi	23,08	–
Dan Dou Chi	23,47	–
Ji Xue Teng	23,89	–
(Huai) Niu Xi	23,97	–
Ban Lan Gen	24,27	–
Guang Huo Xiang	24,43	–
Yan Hu Suo	24,49	–
Dang Gui Wei	24,82	–
Xiang Fu	25,12	–
Xiao Hui Xiang	25,22	–
Dan Shen	25,29	–
Tu Fu Ling	26,26	–
Chai Hu	26,84	–
Gu Sui Bu	27,35	–
Gui Zhi	27,62	–
Lu Gen	27,94	–
Ye Jiao Teng	28,12	–
Fu Pen Zi	28,33	–
Yu Jin	28,81	–
Che Qian Zi	29,15	–
Yi Yi Ren	29,61	–
Qing Pi	29,68	–
Gan Cao	29,85	–
Gou Teng	30,05	–
Zhi Gan Cao	30,73	–
Dong Gua Zi	31,00	–
Ci Wu Jia	31,09	–
Huang Qin	31,10	–
Mang Xiao	31,61	–
Tao Ren	31,62	–
Zhu Ling	32,24	–
Fu Xiao Mai	32,36	–
Bai Xian Pi	32,64	–
Rou Gui	33,05	–
Qiang Huo	33,06	–
Ban Xia (Jiang)	33,13	–
Ce Bai Ye	33,24	–
Ma Huang	33,55	–
Yin Yang Huo	33,65	–
Zi Su Zi	33,82	–
Zi Hua Di Ding	34,10	–
Hong Jing Tian	35,11	–
She Gan	35,31	–
Xu Duan	35,56	–
Gan Jiang	35,69	–
Chi Shao (Yao)	36,19	–
Long Yan Rou	36,63	–
Huang Qi	37,13	–
Jiang Huang	37,13	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Du Zhong	37,15	–
Wu Mei	37,69	–
Sang Zhi	38,88	–
Huang Lian	39,36	–
(Bai) Dou Kou	40,80	–
Bo He	41,22	–
Hong Hua	41,58	–
Pu Gong Ying	41,70	–
Fo Shou	42,00	–
(Fen) Bi Xie	42,05	–
Sang Ye	42,51	–
(Shi) Chang Pu	42,92	–
Sha Ren	43,94	–
Ze Lan	44,68	–
Ma Huang Gen	44,88	–
Mai Men Dong	46,30	–
Chuan Lian Zi	46,45	–
Huang Bai	47,41	–
Sha Shen (Bei)	48,53	–
Chuan Niu Xi	48,65	–
Qing Hao	49,16	–
E Zhu	50,08	–

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.

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Ku Shen	G233HS180TK1	62795	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ku Shen	G233HS180TK1	62796	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ku Shen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ku Shen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese 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
PhytoComm	Ku Shen	G233HS180TK1	62795†	20
PhytoComm	Ku Shen	G233HS180TK1	62796†	20

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

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

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	24 440
Typ B	0	80	0	12 397
Typ C	2	0	2	853

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 % (> 99,9700 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9403 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,7287 % (> 99,1438 %)	k.A. (k.A.)

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

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62499	62499	0,00	16,82
62500	62500	0,00	16,58
62795	62795	0,00	6,68
62796	62796	0,00	7,40

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Lai Fu Zi**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60067-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Lai Fu Zi	2	0	2

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Shao Yao	4,18	–
He Huan Pi	4,40	–
Di Gu Pi	6,16	–
Bai Zi Ren	6,22	–
Shen Qu	6,46	–
Sheng Jiang	6,80	–
Tai Zi Shen	7,09	–
Ci Wu Jia	7,16	–
Zhu Ru	7,93	–
Tao Ren	7,94	–
Ji Li	8,49	–
Zhe Bei Mu	8,65	–
Gui Zhi	8,72	–
Lian Zi	9,20	–
Huo Ma Ren	9,35	–
Mu Zei	9,65	–
Gua Lou	10,83	–
Tian Hua Fen	10,94	–
Ye Jiao Teng	11,12	–
Fu Xiao Mai	11,43	–
Ling Zhi	11,60	–
Ze Xie	12,14	–
Rou Gui	13,64	–
Gou Teng	13,72	–
Yi Yi Ren	13,78	–
Pi Pa Ye	13,95	–
Ban Xia (Jiang)	14,09	–
Shan Yao	14,40	–
Yuan Zhi	14,88	–
Gu Sui Bu	14,92	–
Fo Shou	15,28	–
Fu Ling	15,43	–
Ren Dong Teng	15,65	–
Bai Xian Pi	15,89	–
Lu Gen	16,99	–
Lian Qiao	17,13	–
Chuan Xiong	17,33	–
Suan Zao Ren	17,43	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ji Xue Teng	17,77	–
Jin Yin Hua	18,49	–
Tu Fu Ling	19,29	–
Sang Zhi	20,01	–
Chen Pi	20,04	–
Yu Jin	20,41	–
Cang Zhu	21,50	–
Fu Zi	21,90	–
Ma Huang Gen	22,01	–
Jie Geng	22,91	–
Dang Gui Wei	23,04	–
Zhi Mu	23,32	–
Dang Gui	23,51	–
Fu Pen Zi	23,53	–
San Qi	23,59	–
Chuan Lian Zi	23,74	–
Ce Bai Ye	24,21	–
Yu Zhu	24,45	–
Zhu Ling	24,62	–
Yan Hu Suo	24,92	–
(Fen) Bi Xie	25,11	–
Jiao Gu Lan	25,44	–
Bai He	25,47	–
Ban Lan Gen	25,82	–
Dan Shen	25,95	–
Bai Zhu	26,06	–
Dan Dou Chi	27,07	–
She Gan	27,26	–
Zhi Ke	27,55	–
Sha Shen (Bei)	27,78	–
Ren Shen	27,78	–
Shan Yu Rou	28,01	–
Hou Po	28,36	–
Mao Dong Qing	28,42	–
Mang Xiao	28,72	–
Fu Shen	29,47	–
Che Qian Zi	29,86	–
Chai Hu	29,96	–
Guang Huo Xiang	30,69	–
Yin Yang Huo	30,80	–
Mu Gua	32,10	–
Ku Shen	32,86	–
Cang Er Zi	33,11	–
Gou Qi Zi	33,15	–
Ma Huang	33,27	–
Huang Qin	33,36	–
E Zhu	33,67	–
Wu Wei Zi	34,01	–
Hong Jing Tian	35,81	–
Mai Ya	35,86	–
Gan Cao	36,70	–
Qiang Huo	37,42	–
Gan Jiang	39,27	–
Chuang Mu Xiang	39,30	–
Long Yan Rou	39,35	–
Zi Su Zi	39,66	–
Xie Bai	41,69	–
Jiang Huang	42,65	–
Huang Qi	43,25	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Huang Lian	44,58	–
Zi Hua Di Ding	45,19	–
Jing Jie	46,13	–
Qing Pi	46,44	–
Da Zao	46,53	–
Chuan Mu Tong	47,85	–
Long Dan (Cao)	48,07	–
Ban Zhi Lian	49,35	–
Qin Jiao	49,40	–
Sha Ren	49,65	–
Zhi Gan Cao	49,93	–
Du Zhong	49,97	–

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.

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Lai Fu Zi	G209HS278TN1	63031	40	beim Lieferant
PhytoComm	Lai Fu Zi	G209HS278TN1	63032	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lai Fu Zi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *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
PhytoComm	Lai Fu Zi	G209HS278TN1	63031†	20
PhytoComm	Lai Fu Zi	G209HS278TN1	63032†	20

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

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	1	159	1	24 439
Typ B	3	73	7	12 394
Typ C	0	0	3	854

Die Substanz/Substanzgruppe *Lai 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	99,9982 % (> 99,9832 %)	99,3750 % (> 97,5000 %)
Typ B	99,9667 % (> 99,9368 %)	91,2500 % (> 87,5000 %)
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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	20,02
62492	62492	0,00	20,01
63031	63031	0,00	4,40
63032	63032	0,00	4,18

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Lian Qiao**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60146-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

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

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Lian Qiao	3	0	3

Zweite-Stufe-Modell

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

kein Zweite-Stufe-Modell

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ji Li	4,93	–
Ling Zhi	6,13	–
Shan Yao	6,59	–
Zhe Bei Mu	8,25	–
Bai Zi Ren	9,48	–
Lian Zi	10,07	–
Pi Pa Ye	10,76	–
Suan Zao Ren	10,98	–
Niu Bang Zi	11,19	–
Jiao Gu Lan	11,50	–
Chuan Xiong	11,70	–
Shen Qu	12,76	–
Fu Zi	13,22	–
Cang Zhu	13,29	–
Mao Dong Qing	13,45	–
Hou Po	13,54	–
Tian Hua Fen	13,67	–
He Huan Pi	14,22	–
Ze Xie	14,26	–
Fu Ling	15,13	–
Jin Yin Hua	15,18	–
Guang Huo Xiang	15,61	–
Huo Ma Ren	16,04	–
San Qi	16,09	–
Ku Shen	16,22	–
Yuan Zhi	16,22	–
Ren Dong Teng	16,33	–
Gua Lou	16,54	–
Chai Hu	16,60	–
Dan Shen	16,64	–
Bai Shao Yao	16,69	–
Mu Zei	17,09	–
Gu Sui Bu	17,54	–
Chen Pi	17,65	–
Dan Dou Chi	17,81	–
Sheng Jiang	17,91	–
Tai Zi Shen	18,12	–
Yu Jin	18,55	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tu Fu Ling	19,60	–
Xie Bai	19,68	–
Wu Wei Zi	20,14	–
Fu Pen Zi	20,40	–
(Huai) Niu Xi	20,68	–
Yan Hu Suo	20,92	–
She Gan	21,05	–
Bai Xian Pi	21,29	–
Yu Zhu	21,36	–
Zi Su Zi	21,55	–
Di Gu Pi	21,71	–
Zhu Ru	21,90	–
Che Qian Zi	22,14	–
Ban Lan Gen	22,20	–
Gou Qi Zi	22,91	–
Ce Bai Ye	23,01	–
Dang Gui	23,24	–
Gan Cao	23,25	–
Gui Zhi	23,36	–
Zhu Ling	23,53	–
Zhi Gan Cao	23,73	–
Lu Gen	23,83	–
Ren Shen	24,95	–
Lai Fu Zi	25,08	–
Xiang Fu	25,10	–
Ji Xue Teng	25,15	–
Gou Teng	25,16	–
Chuang Mu Xiang	25,66	–
Zhi Ke	25,68	–
Ye Jiao Teng	25,70	–
Qiang Huo	25,80	–
Shan Yu Rou	26,13	–
Qing Pi	26,26	–
Xiao Hui Xiang	26,26	–
Dang Gui Wei	26,31	–
Yin Yang Huo	26,39	–
Chi Shao (Yao)	26,87	–
Jie Geng	27,03	–
Hong Jing Tian	27,28	–
Tao Ren	28,41	–
Yi Mu Cao	28,49	–
Du Zhong	29,40	–
Yi Yi Ren	29,68	–
Mang Xiao	29,70	–
Rou Gui	29,81	–
Ci Wu Jia	30,46	–
Fu Xiao Mai	30,72	–
Zi Hua Di Ding	30,89	–
Zhi Mu	31,26	–
Cang Er Zi	31,63	–
Ban Xia (Jiang)	32,87	–
(Fen) Bi Xie	33,11	–
Ma Huang	33,31	–
Bo He	33,45	–
Ma Huang Gen	34,20	–
Mu Gua	34,89	–
Huang Qin	35,32	–
Huang Lian	35,65	–
Chuan Lian Zi	36,31	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Zhi	37,03	–
Sang Zhi	37,33	–
Huang Bai	37,36	–
Du Huo	37,38	–
Huang Qi	37,53	–
Jing Jie	37,83	–
Sha Ren	37,96	–
(Shi) Chang Pu	38,13	–
Ju Hua	40,13	–
Qing Hao	40,24	–
Hong Hua	40,44	–
Long Yan Rou	40,54	–
Fo Shou	41,46	–
Gan Jiang	41,75	–
Pu Gong Ying	41,78	–
Wu Mei	43,03	–
Jiang Huang	43,23	–
Dong Gua Zi	43,32	–
Qin Jiao	43,46	–
Wu Yao	43,69	–
Fang Feng	44,23	–
(Bai) Dou Kou	44,97	–
Sang Ye	45,80	–
Xu Duan	46,30	–
Chuan Niu Xi	46,42	–
Ze Lan	47,32	–
Bai Jiang Cao	47,83	–
E Zhu	49,31	–
Fu Shen	49,43	–
Chuan Mu Tong	49,71	–

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.

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Lian Qiao	G105H1132021	63005	40	beim Lieferant
PhytoComm	Lian Qiao	G105H1132021	63006	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lian Qiao*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 24 360 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

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

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

- 120 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lian Qiao*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Lian Qiao	G105H1132821	62337†	20
PhytoComm	Lian Qiao	G105H1132821	62338†	20
PhytoComm	Lian Qiao	G105HS252RW1	62685†	20
PhytoComm	Lian Qiao	G105HS252RW1	62686†	20
PhytoComm	Lian Qiao	G105H1132021	63005†	20
PhytoComm	Lian Qiao	G105H1132021	63006†	20

- 12 357 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

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

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

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Lian Qiao	G105H1132221	1
PhytoComm	Lian Qiao	G105H1132321	1
Phytocomm	Lian Qiao	G105H1132521	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	240	0	24 360
Typ B	3	120	0	12 354
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 % (> 99,9699 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	99,9857 % (> 99,9558 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62337	62337	0,00	18,28
62338	62338	0,00	18,13
62685	62685	0,00	5,51
62686	62686	0,00	4,93
63005	63005	0,00	11,36
63006	63006	0,00	11,19

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

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Lian Zi**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60248-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

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

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

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

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Suan Zao Ren	6,36	–
Ling Zhi	7,20	–
Ji Li	7,62	–
Shen Qu	9,59	–
Huo Ma Ren	10,03	–
Ren Dong Teng	11,17	–
Tu Fu Ling	11,33	–
He Huan Pi	11,35	–
Fu Ling	11,36	–
Bai Shao Yao	11,44	–
She Gan	11,94	–
Bai Xian Pi	12,47	–
Bai Zi Ren	12,83	–
Sheng Jiang	12,89	–
Zhe Bei Mu	13,39	–
Tai Zi Shen	13,71	–
Tao Ren	13,92	–
Lu Gen	14,82	–
Shan Yao	14,92	–
Ce Bai Ye	14,95	–
Gu Sui Bu	14,95	–
Lian Qiao	15,10	–
Gua Lou	15,24	–
Gui Zhi	15,25	–
Ze Xie	15,28	–
Mu Zei	15,50	–
Dan Dou Chi	15,61	–
Pi Pa Ye	15,62	–
Chai Hu	15,66	–
Ye Jiao Teng	15,99	–
Chuan Xiong	16,09	–
Tian Hua Fen	16,47	–
Yu Jin	17,06	–
Guang Huo Xiang	17,14	–
Ci Wu Jia	17,16	–
Chen Pi	17,23	–
Mao Dong Qing	17,30	–
Gou Teng	17,69	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fu Zi	17,75	–
Di Gu Pi	17,99	–
Rou Gui	18,48	–
Yuan Zhi	18,90	–
Zhu Ru	18,95	–
(Fen) Bi Xie	19,14	–
Jiao Gu Lan	20,02	–
Zhu Ling	20,30	–
Yi Yi Ren	20,36	–
Hou Po	20,67	–
Dan Shen	20,90	–
Jin Yin Hua	21,05	–
Fu Pen Zi	21,09	–
Fu Xiao Mai	21,50	–
Ban Lan Gen	21,77	–
Ji Xue Teng	21,87	–
San Qi	22,02	–
Yu Zhu	22,09	–
Hong Jing Tian	22,17	–
Lai Fu Zi	22,52	–
Cang Zhu	22,57	–
Che Qian Zi	22,90	–
Dang Gui Wei	23,75	–
Ma Huang Gen	23,93	–
Fo Shou	23,94	–
Yin Yang Huo	24,75	–
Gan Cao	25,22	–
Ban Xia (Jiang)	25,55	–
Qiang Huo	27,43	–
Chuang Mu Xiang	27,65	–
Yan Hu Suo	27,76	–
Zhi Ke	28,04	–
Jie Geng	29,05	–
Jing Jie	29,36	–
Ma Huang	29,93	–
Dang Gui	29,93	–
Wu Wei Zi	30,49	–
Zi Hua Di Ding	31,31	–
Xie Bai	31,57	–
Gou Qi Zi	31,90	–
Ren Shen	31,92	–
Shan Yu Rou	32,89	–
Zhi Gan Cao	33,18	–
Mang Xiao	33,57	–
Bo He	35,64	–
Fu Shen	36,38	–
Qing Pi	36,77	–
Sha Ren	37,63	–
Ku Shen	38,30	–
Du Zhong	38,72	–
Zhi Mu	39,04	–
Mu Gua	39,23	–
Sang Zhi	39,34	–
Huang Lian	39,54	–
Huang Qin	39,62	–
Huang Bai	39,66	–
Long Yan Rou	40,66	–
Chi Shao (Yao)	45,43	–
Bai Zhu	49,05	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Cang Er Zi	49,63	–

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.

Kalibrierproben

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 37 934 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.
- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Lian Zi	G171HS312SK1	62567†	20
PhytoComm	Lian Zi	G171HS312SK1	62568†	20

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	24 520
Typ B	2	40	0	12 435
Typ C	0	0	0	857

Die Substanz/Substanzgruppe *Lian Zi* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	99,9905 % (> 99,9608 %)	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

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem 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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	6,36
62568	62568	0,00	7,20

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ling Zhi**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60187-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Ling Zhi	2	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ling Zhi* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ji Li	4,86	–
Ren Dong Teng	5,31	–
Lian Zi	5,79	–
Ce Bai Ye	6,00	–
Bai Xian Pi	7,09	–
Yu Jin	7,13	–
Dan Dou Chi	7,22	–
Chai Hu	7,71	–
He Huan Pi	8,27	–
Shen Qu	8,43	–
Hou Po	8,50	–
Bai Zi Ren	9,79	–
Lian Qiao	9,85	–
Zhe Bei Mu	10,18	–
Mao Dong Qing	10,19	–
Huo Ma Ren	10,35	–
Bai Shao Yao	10,88	–
Che Qian Zi	11,48	–
Zhu Ling	11,62	–
Guang Huo Xiang	11,63	–
Sheng Jiang	11,66	–
Tu Fu Ling	11,88	–
Tian Hua Fen	11,90	–
Ze Xie	12,07	–
Gu Sui Bu	12,41	–
Fu Ling	12,79	–
Fu Zi	12,98	–
She Gan	13,15	–
Tai Zi Shen	13,22	–
Shan Yao	13,63	–
Yin Yang Huo	13,99	–
Mu Zei	14,00	–
Ye Jiao Teng	14,09	–
Suan Zao Ren	14,25	–
Fu Pen Zi	15,01	–
Pi Pa Ye	15,34	–
Gui Zhi	15,47	–
Zhu Ru	15,71	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Di Gu Pi	15,79	–
Yan Hu Suo	16,20	–
Dan Shen	16,42	–
Chuan Xiong	16,50	–
Jiao Gu Lan	16,85	–
Gua Lou	17,05	–
(Fen) Bi Xie	17,24	–
Gou Teng	17,30	–
Qiang Huo	17,59	–
Lai Fu Zi	17,73	–
Lu Gen	18,07	–
Tao Ren	18,15	–
Fu Xiao Mai	18,66	–
Yi Yi Ren	19,58	–
Yuan Zhi	19,63	–
Ji Xue Teng	19,70	–
Rou Gui	19,71	–
Jing Jie	19,76	–
Gan Cao	20,05	–
Jin Yin Hua	21,17	–
Chen Pi	21,41	–
Hong Jing Tian	21,61	–
Zi Hua Di Ding	21,68	–
San Qi	21,79	–
Ci Wu Jia	21,88	–
Cang Zhu	22,31	–
Du Zhong	22,42	–
Ma Huang Gen	22,59	–
Qing Pi	23,39	–
Ban Lan Gen	24,56	–
Ban Xia (Jiang)	24,80	–
Wu Wei Zi	25,45	–
Zhi Ke	26,10	–
Yu Zhu	26,52	–
Ma Huang	26,81	–
Sha Ren	26,94	–
Zhi Gan Cao	27,12	–
Bo He	27,38	–
Dang Gui Wei	27,85	–
Huang Bai	28,04	–
Ren Shen	28,75	–
Dang Gui	29,28	–
Chuang Mu Xiang	29,37	–
Ku Shen	29,64	–
Jie Geng	30,33	–
Qing Hao	30,54	–
Fo Shou	31,35	–
Huang Lian	31,40	–
Xie Bai	32,42	–
Shan Yu Rou	32,74	–
Mang Xiao	33,62	–
Gou Qi Zi	33,87	–
Zhi Mu	37,49	–
Huang Qin	38,60	–
Fu Shen	39,20	–
Bai Jiang Cao	40,01	–
Mu Gua	40,58	–
Sang Zhi	41,44	–
Chi Shao (Yao)	44,30	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Cang Er Zi	44,40	–
Long Yan Rou	47,30	–
Hong Hua	50,01	–

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.

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Ling Zhi	G109HS355TG1	62941	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ling Zhi	G109HS355TG1	62942	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ling Zhi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Ling Zhi	G109HS355RP1	62453†	20
PhytoComm	Ling Zhi	G109HS355RP1	62454†	20
PhytoComm	Ling Zhi	G109HS355TG1	62941†	20
PhytoComm	Ling Zhi	G109HS355TG1	62942†	20

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ling Zhi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Ling Zhi	G109F-B2405221	1
Phytocomm	Ling Zhi	g109fb2405321	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	1	159	1	24 439
Typ B	5	79	1	12 392
Typ C	0	0	2	855

Die Substanz/Substanzgruppe *Ling Zhi* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem 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	99,9929 % (> 99,9778 %)	99,3750 % (> 97,5000 %)
Typ B	99,9667 % (> 99,9368 %)	98,7500 % (> 95,0000 %)
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 viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62453	62453	0,00	7,13
62454	62454	0,00	5,31
62941	62941	0,00	5,18
62942	62942	0,00	4,86

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Long Dan (Cao)**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60227-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Long Dan (Cao)	2	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Long Dan (Cao)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Qin Jiao	8,42	–
Huang Qi	14,37	–
Da Zao	16,93	–
Bai He	17,83	–
Mai Ya	17,89	–
Bai Zhu	18,77	–
Jie Geng	19,02	–
Dang Gui	19,85	–
Zhi Gan Cao	20,36	–
Mang Xiao	21,19	–
Chuan Mu Tong	21,39	–
Sang Zhi	22,64	–
Chuan Lian Zi	23,07	–
Lai Fu Zi	23,30	–
Sha Shen (Bei)	23,77	–
E Zhu	24,16	–
Tian Hua Fen	25,32	–
Chuan Niu Xi	25,91	–
Ji Li	26,53	–
Di Gu Pi	26,76	–
Mi Huan Jun	26,97	–
Mu Gua	27,22	–
(Huai) Niu Xi	28,01	–
Chi Shao (Yao)	29,99	–
Zi Su Zi	30,16	–
Bing Lang	31,38	–
Bai Zhi	32,78	–
Yuan Zhi	34,93	–
Jiang Huang	35,15	–
Gan Jiang	36,27	–
Yan Hu Suo	37,16	–
He Huan Pi	37,77	–
Sha Ren	38,77	–
Chen Pi	39,59	–
Gua Lou	40,12	–
Mu Dan Pi	40,93	–
(Shi) Chang Pu	41,34	–
Shan Yao	41,97	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Lian Qiao	43,00	–
Ban Zhi Lian	44,15	–
Ba Ji Tian	44,89	–
Cang Er Zi	45,09	–
Tu Fu Ling	45,92	–
Lian Zi	48,99	–
(Bai) Dou Kou	49,53	–
Bai Shao Yao	49,54	–
Fang Feng	49,79	–

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.

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Long Dan (Cao)	G112H1705921	62871	40	beim Lieferant
PhytoComm	Long Dan (Cao)	G112H1705921	62872	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Long Dan (Cao)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem †

gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Long Dan (Cao)*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Long Dan (Cao)	G112H1705821	62531†	20
PhytoComm	Long Dan (Cao)	G112H1705821	62532†	20
PhytoComm	Long Dan (Cao)	G112H1705921	62871†	20
PhytoComm	Long Dan (Cao)	G112H1705921	62872†	20

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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)*

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	24 440
Typ B	0	80	0	12 397
Typ C	1	3	1	852

Die Substanz/Substanzgruppe *Long Dan (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 % (> 99,9700 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9403 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,9612 % (> 99,3747 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62531	62531	0,00	17,89
62532	62532	0,00	16,93
62871	62871	0,00	8,42
62872	62872	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 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Long Yan Rou**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60463-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Long Yan Rou	1	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Long Yan Rou* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chen Pi	11,51	–
Cang Zhu	11,98	–
Yu Zhu	12,11	–
Dang Gui	12,28	–
Gou Qi Zi	12,36	–
Gua Lou	12,87	–
Ren Shen	13,53	–
Jie Geng	14,89	–
Fo Shou	15,03	–
Chuan Xiong	16,57	–
Dang Gui Wei	16,74	–
Bai Shao Yao	17,64	–
Ye Jiao Teng	17,77	–
Jin Yin Hua	18,61	–
Zhe Bei Mu	18,69	–
Di Gu Pi	19,07	–
Ze Xie	19,68	–
Mu Gua	19,90	–
Ma Huang	20,04	–
Yuan Zhi	20,27	–
Zhi Mu	20,85	–
Tao Ren	21,02	–
Mu Zei	21,06	–
Chuang Mu Xiang	21,19	–
San Qi	21,79	–
Hong Jing Tian	21,89	–
Ban Lan Gen	22,23	–
Tai Zi Shen	22,31	–
Tian Hua Fen	22,51	–
Shen Qu	22,89	–
Ren Dong Teng	24,15	–
Ling Zhi	24,28	–
Lu Gen	24,30	–
Ban Xia (Jiang)	24,40	–
Zhi Ke	24,46	–
Gou Teng	24,71	–
He Huan Pi	24,73	–
Tu Fu Ling	24,79	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gu Sui Bu	24,87	–
Pi Pa Ye	24,90	–
Fu Pen Zi	25,00	–
Rou Gui	25,01	–
Dan Dou Chi	25,13	–
Lian Zi	25,25	–
Suan Zao Ren	25,63	–
Xie Bai	25,79	–
Shan Yao	26,55	–
Huang Qin	26,92	–
Gui Zhi	27,05	–
Ci Wu Jia	27,26	–
Lian Qiao	27,33	–
Dan Shen	27,49	–
Shan Yu Rou	27,51	–
Bai Xian Pi	27,88	–
Gan Cao	27,96	–
Bai Zi Ren	27,98	–
Ji Li	28,93	–
Fu Xiao Mai	29,09	–
Ku Shen	29,09	–
Lai Fu Zi	29,12	–
Jiao Gu Lan	29,44	–
Ji Xue Teng	29,47	–
Yin Yang Huo	29,60	–
Mang Xiao	29,83	–
Sheng Jiang	30,91	–
Fu Ling	31,23	–
Huo Ma Ren	31,28	–
Fu Zi	31,34	–
Sang Zhi	31,37	–
She Gan	32,14	–
Hou Po	32,14	–
Hong Hua	32,18	–
Chi Shao (Yao)	33,36	–
Ma Huang Gen	33,62	–
Mai Men Dong	33,72	–
Wu Wei Zi	33,90	–
(Fen) Bi Xie	33,99	–
Chai Hu	34,53	–
Zi Hua Di Ding	35,09	–
Chuan Lian Zi	35,30	–
Zhu Ru	35,71	–
Yan Hu Suo	35,76	–
Mao Dong Qing	36,34	–
Fu Shen	37,10	–
Yu Jin	37,27	–
Huang Qi	37,39	–
Guang Huo Xiang	37,46	–
Zhi Gan Cao	37,96	–
Ce Bai Ye	38,11	–
Jing Jie	39,33	–
Che Qian Zi	39,56	–
Qiang Huo	39,80	–
Yi Yi Ren	40,97	–
Bo He	42,57	–
Zhu Ling	43,67	–
Sha Ren	44,65	–
Huang Lian	46,10	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Zhu	46,13	–
Huang Bai	47,64	–
Bai He	50,12	–

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.

Kalibrierproben

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	G144HS324SQ1	62727	40	beim Lieferant
PhytoComm	Long Yan Rou	G144HS324SQ1	62728	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Long Yan Rou*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Long Yan Rou	G144HS324SQ1	62727†	20
PhytoComm	Long Yan Rou	G144HS324SQ1	62728†	20

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Long Yan Rou*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Long Yan Rou	G144H1708221	1

- 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	80	0	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
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:

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	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.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62727	62727	0,00	11,51
62728	62728	0,00	11,87

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Lu Gen**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`10004528-2022-02-15`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Lu Gen; Phragmitis communis rhizoma

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Lu Gen* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Lu Gen	1	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Lu Gen* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Lu 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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ji Xue Teng	3,57	–
He Huan Pi	5,80	–
Ye Jiao Teng	6,53	–
Ren Dong Teng	6,92	–
Mu Zei	6,92	–
(Fen) Bi Xie	7,31	–
Gou Teng	7,36	–
Rou Gui	7,80	–
Gui Zhi	7,80	–
Huo Ma Ren	8,01	–
Bai Shao Yao	9,08	–
Gu Sui Bu	9,50	–
Fo Shou	9,54	–
Ma Huang Gen	9,63	–
She Gan	9,75	–
Bai Xian Pi	10,53	–
Fu Ling	10,69	–
Tai Zi Shen	10,99	–
Tao Ren	11,29	–
Sheng Jiang	13,56	–
Suan Zao Ren	13,58	–
Ling Zhi	13,69	–
Shen Qu	13,71	–
Lian Zi	14,00	–
Ban Xia (Jiang)	14,04	–
Ci Wu Jia	14,16	–
Tu Fu Ling	14,94	–
Yi Yi Ren	15,29	–
Dan Dou Chi	15,37	–
Zhu Ling	16,41	–
Zhe Bei Mu	16,43	–
Dan Shen	16,92	–
Lai Fu Zi	16,97	–
Chuan Xiong	17,84	–
Ji Li	18,56	–
Ce Bai Ye	18,66	–
Yu Jin	18,70	–
Fu Xiao Mai	18,81	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ma Huang	19,11	–
Guang Huo Xiang	19,16	–
Gua Lou	19,16	–
Jin Yin Hua	19,20	–
Di Gu Pi	19,25	–
Yin Yang Huo	19,55	–
Yan Hu Suo	19,57	–
Ze Xie	19,69	–
Tian Hua Fen	20,28	–
Bai Zi Ren	20,50	–
Lian Qiao	20,64	–
Fu Shen	21,28	–
Chen Pi	21,46	–
Pi Pa Ye	21,68	–
Hong Jing Tian	22,31	–
Fu Pen Zi	22,67	–
Fu Zi	23,25	–
Shan Yao	23,62	–
Zhu Ru	23,66	–
Ban Lan Gen	24,15	–
Yu Zhu	24,42	–
Mao Dong Qing	24,47	–
Chai Hu	25,74	–
Yuan Zhi	25,79	–
Jiao Gu Lan	26,15	–
Gan Cao	26,20	–
Hou Po	26,62	–
Cang Zhu	26,91	–
Zhi Ke	26,95	–
Jing Jie	28,59	–
Dang Gui Wei	28,72	–
Ren Shen	29,02	–
Qiang Huo	29,18	–
Dang Gui	30,00	–
Jie Geng	30,08	–
Mang Xiao	31,54	–
Zi Hua Di Ding	32,36	–
Huang Qin	32,55	–
Che Qian Zi	32,95	–
Long Yan Rou	33,68	–
Sha Ren	34,04	–
Zhi Mu	34,35	–
Huang Lian	35,62	–
San Qi	35,93	–
Wu Wei Zi	35,97	–
Sang Zhi	37,22	–
Gou Qi Zi	37,85	–
Chuang Mu Xiang	38,50	–
Shan Yu Rou	39,64	–
Bo He	40,17	–
Mu Gua	40,42	–
Zhi Gan Cao	41,34	–
Du Zhong	41,38	–
Chi Shao (Yao)	43,83	–
Qing Pi	44,29	–
Huang Bai	44,60	–
Ku Shen	45,82	–
Xie Bai	48,39	–
Bai Zhu	49,73	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Hong Hua	49,86	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Lu Gen* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Lu Gen* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Lu Gen	G189HS348TG1	62839	40	beim Lieferant
PhytoComm	Lu Gen	G189HS348TG1	62840	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lu Gen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Lu Gen*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Lu Gen	G189HS348TG1	62839†	20
PhytoComm	Lu Gen	G189HS348TG1	62840†	20

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Lu Gen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Lu Gen	G189H2014221	1
Phytocomm	Lu Gen	G189H2014521	1
PhytoComm	Lu Gen	G189H2014521	2

- 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 *Lu Gen* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Lu Gen* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	4	79	1	24 516
Typ B	2	37	3	12 435
Typ C	0	0	4	853

Die Substanz/Substanzgruppe *Lu Gen* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem 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	99,9857 % (> 99,9708 %)	98,7500 % (> 95,0000 %)
Typ B	99,9857 % (> 99,9560 %)	92,5000 % (> 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 viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62839	62839	0,00	3,57
62840	62840	0,00	4,32

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ma Huang**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`50283-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Jin Yin Hua	7,27	–
Fu Pen Zi	11,43	–
Bai Shao Yao	11,51	–
Zhi Ke	11,78	–
Ye Jiao Teng	12,11	–
Lu Gen	13,95	–
Hou Po	14,97	–
Gan Cao	15,61	–
Guang Huo Xiang	15,79	–
Ji Xue Teng	15,82	–
Tian Hua Fen	15,98	–
Mu Zei	15,98	–
Ze Xie	16,12	–
Hong Jing Tian	16,21	–
Zi Hua Di Ding	16,45	–
Dan Dou Chi	16,74	–
Ren Dong Teng	16,94	–
Yan Hu Suo	17,02	–
Ban Lan Gen	17,14	–
Fu Zi	17,27	–
Yin Yang Huo	17,61	–
Tao Ren	17,76	–
Pi Pa Ye	17,80	–
Huang Bai	17,85	–
He Huan Pi	18,12	–
Yu Zhu	18,28	–
Hong Hua	18,70	–
Cang Zhu	18,76	–
Huang Qin	18,81	–
Zhi Gan Cao	19,02	–
Tai Zi Shen	19,25	–
Dan Shen	19,30	–
Rou Gui	19,38	–
Lian Qiao	19,45	–
Suan Zao Ren	20,05	–
Gou Qi Zi	20,08	–
Gu Sui Bu	20,48	–
Gua Lou	20,60	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gui Zhi	21,06	–
Chuan Xiong	21,35	–
Chen Pi	21,39	–
Dang Gui	22,10	–
Bo He	22,49	–
Zhe Bei Mu	22,77	–
Huo Ma Ren	22,93	–
Jiao Gu Lan	22,98	–
(Fen) Bi Xie	23,33	–
Lai Fu Zi	23,34	–
Lian Zi	23,41	–
She Gan	23,78	–
Bai Xian Pi	23,90	–
Sheng Jiang	23,96	–
Shan Yao	24,16	–
Shen Qu	24,42	–
Yuan Zhi	24,55	–
Dang Gui Wei	24,56	–
Ci Wu Jia	24,60	–
Huang Lian	24,96	–
Gou Teng	25,02	–
Di Gu Pi	25,37	–
Chuang Mu Xiang	26,39	–
Ren Shen	26,65	–
Qiang Huo	26,69	–
Tu Fu Ling	26,74	–
Yu Jin	27,25	–
Jie Geng	27,27	–
Ling Zhi	27,29	–
Ji Li	27,56	–
Zhi Mu	27,62	–
Ce Bai Ye	27,82	–
Wu Wei Zi	27,99	–
Chai Hu	28,39	–
Mang Xiao	28,42	–
Jing Jie	28,71	–
Che Qian Zi	28,82	–
Ku Shen	29,19	–
Chi Shao (Yao)	29,42	–
Fo Shou	29,43	–
Long Yan Rou	29,76	–
Sha Ren	29,80	–
Bai Zi Ren	29,89	–
Ban Xia (Jiang)	29,92	–
Ma Huang Gen	30,08	–
Fu Ling	30,40	–
San Qi	31,01	–
Shan Yu Rou	31,38	–
Mao Dong Qing	32,42	–
Zhu Ling	32,49	–
Qing Pi	33,62	–
Sang Ye	34,66	–
Fu Shen	34,66	–
Mu Gua	35,60	–
Yi Yi Ren	36,10	–
Du Zhong	36,35	–
Bai Jiang Cao	36,50	–
Fu Xiao Mai	37,81	–
Zhu Ru	38,70	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ban Zhi Lian	39,14	–
Sang Zhi	40,50	–
Cang Er Zi	41,40	–
Xie Bai	41,72	–
Pu Gong Ying	42,41	–
Ze Lan	43,36	–
Qing Hao	45,87	–
Huang Qi	48,60	–

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.

Kalibrierproben

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	G097HS255SL1	62693	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ma Huang	G097HS255SL1	62694	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ma Huang	G097HS255TK2	62939	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ma Huang	G097HS255TK2	62940	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 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.
- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

- 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	G097HS255SL1	62693†	20
PhytoComm	Ma Huang	G097HS255SL1	62694†	20
PhytoComm	Ma Huang	G097HS255TK2	62939†	20
PhytoComm	Ma Huang	G097HS255TK2	62940†	20

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *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.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem 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	160	0	24 440
Typ B	0	80	0	12 397
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 % (> 99,9700 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9403 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62693	62693	0,00	7,91
62694	62694	0,00	7,27
62939	62939	0,00	11,78
62940	62940	0,00	12,36

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ma Huang Gen**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60063-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Rou Gui	3,14	–
He Huan Pi	3,63	–
Gou Teng	6,19	–
Fu Shen	8,34	–
Gui Zhi	10,73	–
Yi Yi Ren	10,94	–
Ji Xue Teng	11,62	–
Fu Ling	11,66	–
Sheng Jiang	14,12	–
Mu Zei	17,02	–
Ban Xia (Jiang)	17,40	–
Fo Shou	18,29	–
Fu Xiao Mai	19,63	–
Ye Jiao Teng	19,92	–
Lu Gen	20,51	–
Bai Xian Pi	20,93	–
Di Gu Pi	21,30	–
Huo Ma Ren	21,67	–
Bai Shao Yao	23,26	–
Lai Fu Zi	23,31	–
Lian Zi	23,32	–
Ren Dong Teng	23,95	–
Ci Wu Jia	24,18	–
Ling Zhi	24,35	–
Tao Ren	24,63	–
Tai Zi Shen	24,93	–
Gu Sui Bu	25,52	–
Zhu Ling	26,54	–
Bai Zi Ren	27,04	–
Zhu Ru	27,13	–
Zhe Bei Mu	27,92	–
Tu Fu Ling	28,04	–
Suan Zao Ren	28,46	–
Dan Dou Chi	28,73	–
She Gan	28,77	–
Shen Qu	29,00	–
(Fen) Bi Xie	29,88	–
Ji Li	30,20	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Mang Xiao	31,84	–
Ze Xie	32,13	–
Yu Jin	32,61	–
Dan Shen	32,91	–
Tian Hua Fen	34,07	–
Lian Qiao	34,24	–
Yan Hu Suo	34,27	–
Chuan Xiong	34,48	–
Chen Pi	35,75	–
Gua Lou	37,61	–
Shan Yao	37,65	–
Pi Pa Ye	37,95	–
Yuan Zhi	38,44	–
Jiao Gu Lan	38,82	–
Yin Yang Huo	38,99	–
Zhi Ke	39,19	–
Ren Shen	41,46	–
Jin Yin Hua	41,89	–
Hong Jing Tian	41,95	–
Mao Dong Qing	42,60	–
Dang Gui	42,66	–
Yu Zhu	42,82	–
Chai Hu	43,04	–
Ce Bai Ye	43,32	–
Guang Huo Xiang	43,68	–
Zhi Mu	43,99	–
Cang Zhu	44,24	–
Huang Qin	44,43	–
Ma Huang	44,63	–
Jie Geng	46,08	–
Shan Yu Rou	46,26	–
Fu Pen Zi	47,58	–
Fu Zi	47,98	–
Ban Lan Gen	47,98	–
Qiang Huo	50,41	–

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.

Kalibrierproben

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 37 934 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.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	24 519
Typ B	6	35	5	12 431
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	99,9976 % (> 99,9827 %)	97,5000 % (> 93,7500 %)
Typ B	99,9714 % (> 99,9417 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	3,14
62262	62262	0,00	6,00

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können

aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Mai Men Dong**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60024-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Mai Men Dong	1	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Mai Men Dong* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gua Lou	21,66	–
Fo Shou	21,67	–
Jie Geng	22,64	–
Ye Jiao Teng	24,32	–
Yuan Zhi	25,47	–
Rou Gui	27,16	–
Fu Xiao Mai	28,29	–
Bai Shao Yao	28,61	–
Di Gu Pi	29,26	–
Zhi Mu	30,30	–
Ren Shen	30,90	–
Mang Xiao	31,10	–
Cang Zhu	31,69	–
Shan Yu Rou	31,71	–
Ji Li	32,43	–
He Huan Pi	32,84	–
Jin Yin Hua	32,96	–
Chuan Xiong	33,19	–
Long Yan Rou	33,58	–
Pi Pa Ye	33,71	–
Yu Zhu	34,07	–
Mu Zei	34,56	–
Fu Ling	34,73	–
Tai Zi Shen	35,13	–
Shen Qu	35,26	–
Dang Gui	36,11	–
Chuang Mu Xiang	36,64	–
Lian Zi	36,83	–
Chuan Lian Zi	37,16	–
Bai Xian Pi	37,43	–
Sheng Jiang	38,09	–
Tian Hua Fen	38,51	–
San Qi	38,73	–
Ban Xia (Jiang)	38,77	–
Zhu Ru	39,54	–
Chen Pi	40,00	–
Gui Zhi	40,05	–
Huang Qin	40,11	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gou Teng	40,16	–
Fu Shen	40,44	–
Dang Gui Wei	40,55	–
Tao Ren	40,64	–
Gou Qi Zi	40,69	–
Mu Gua	41,20	–
Shan Yao	41,65	–
Ban Lan Gen	41,94	–
Ren Dong Teng	42,30	–
Zhi Ke	42,92	–
Ci Wu Jia	43,18	–
Ze Xie	43,74	–
Xie Bai	44,43	–
Ji Xue Teng	44,48	–
Ma Huang	44,69	–
Bai Zi Ren	45,68	–
Jiao Gu Lan	46,06	–
Yi Yi Ren	46,19	–
Lian Qiao	46,49	–
Ma Huang Gen	46,62	–
Tu Fu Ling	46,92	–
Lai Fu Zi	47,09	–
Ling Zhi	47,21	–
Ku Shen	48,54	–
Suan Zao Ren	49,07	–
Fu Pen Zi	49,35	–
Lu Gen	49,49	–
Zhe Bei Mu	49,85	–

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.

Kalibrierproben

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	G176HS236SH1	62611	40	beim Lieferant
PhytoComm	Mai Men Dong	G176HS236SH1	62612	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mai Men Dong*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 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	G176HS236SH1	62611†	20
PhytoComm	Mai Men Dong	G176HS236SH1	62612†	20

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

- 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	80	0	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
Typ C	0	0	4	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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	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 viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62611	62611	0,00	21,67
62612	62612	0,00	21,66

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Mai Ya**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60210-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai He	16,18	–
Chuan Mu Tong	16,33	–
Mi Huan Jun	17,14	–
Sang Zhi	18,26	–
Long Dan (Cao)	18,43	–
Mang Xiao	21,63	–
Chuan Lian Zi	22,09	–
Di Gu Pi	22,29	–
Gan Jiang	22,40	–
Dang Gui	23,39	–
Ban Zhi Lian	24,02	–
Da Zao	25,56	–
E Zhu	25,87	–
Sha Shen (Bei)	26,91	–
Ji Li	30,07	–
Yan Hu Suo	30,43	–
Lai Fu Zi	31,44	–
Tian Hua Fen	33,46	–
Jiang Huang	33,79	–
Qin Jiao	35,16	–
(Huai) Niu Xi	37,05	–
Huang Qi	39,10	–
Sha Ren	39,94	–
Shan Yao	40,17	–
Cang Er Zi	40,24	–
Rou Gui	41,25	–
He Huan Pi	41,75	–
Zi Su Zi	42,12	–
Fu Ling	43,13	–
Chen Pi	43,58	–
(Bai) Dou Kou	43,92	–
Yi Yi Ren	44,07	–
Jie Geng	46,33	–
Chuan Niu Xi	47,81	–
Lian Zi	48,27	–
(Shi) Chang Pu	48,70	–
Bing Lang	48,76	–
Niu Bang Zi	49,17	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sheng Jiang	49,72	–
Bai Zhu	50,32	–

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.

Kalibrierproben

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 37 934 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.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
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:

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	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 viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62535	62535	0,00	16,18
62536	62536	0,00	16,33

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Man Jing Zi**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60025-2022-02-15`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Man Jing Zi; Viticis fructus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Man Jing Zi* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Hua Shi	30,80	–
Mang Xiao	57,21	–

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.

Kalibrierproben

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 37 934 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.
- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	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.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62501	62501	0,00	30,84
62502	62502	0,00	30,80

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Mang Xiao**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`50387-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Mang Xiao	2	0	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Mang Xiao* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Hua Shi	44,13	–

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.

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Mang Xiao	G160HS137TH1	62873	40	beim Lieferant
PhytoComm	Mang Xiao	G160HS137TH1	62874	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mang Xiao*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *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
PhytoComm	Mang Xiao	G160HS137TH1	62873†	20
PhytoComm	Mang Xiao	G160HS137TH1	62874†	20

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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	150	10	24 440
Typ B	0	77	3	12 397
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 % (> 99,9700 %)	93,7500 % (> 91,8750 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9403 %)	96,2500 % (> 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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62469	62469	0,00	44,95
62470	62470	0,00	45,19
62873	62873	0,00	44,41
62874	62874	0,00	44,13

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Mao Dong Qing**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60028-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Du Zhong	6,78	–
Bai Xian Pi	7,07	–
Yin Yang Huo	7,84	–
Ling Zhi	7,88	–
Sha Ren	9,15	–
Ye Jiao Teng	9,26	–
Yu Jin	9,45	–
Che Qian Zi	9,98	–
Hou Po	10,95	–
Qing Hao	11,72	–
Qiang Huo	12,31	–
Bo He	12,36	–
Dan Dou Chi	12,67	–
Chai Hu	13,08	–
Zi Hua Di Ding	14,31	–
Jiao Gu Lan	15,07	–
Jing Jie	15,45	–
Fu Zi	16,22	–
Shen Qu	16,33	–
Ren Dong Teng	16,95	–
Tu Fu Ling	17,56	–
Ce Bai Ye	17,58	–
Xi Xian Cao	17,62	–
Qing Pi	17,74	–
Yan Hu Suo	18,13	–
Bai Jiang Cao	18,42	–
Lian Zi	18,54	–
Ji Li	18,71	–
Huang Bai	18,82	–
Shan Yao	19,83	–
Zhu Ling	20,14	–
Ji Xue Teng	20,33	–
Rou Gui	20,90	–
Dan Shen	21,23	–
Guang Huo Xiang	21,90	–
Pi Pa Ye	22,05	–
Tian Hua Fen	23,07	–
Zhi Ke	23,11	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Hong Jing Tian	23,13	–
Nü Zhen Zi	23,27	–
He Huan Pi	23,52	–
Fu Pen Zi	23,68	–
Ma Huang	23,79	–
Huang Lian	23,95	–
Pu Gong Ying	24,65	–
Chuan Xiong	25,26	–
Wu Mei	25,42	–
Gou Teng	25,58	–
Lian Qiao	26,13	–
Wu Wei Zi	26,25	–
Ze Lan	26,32	–
Ma Huang Gen	26,67	–
Di Gu Pi	26,75	–
Jin Yin Hua	27,85	–
(Fen) Bi Xie	28,14	–
Gu Sui Bu	28,65	–
Sang Ye	29,04	–
Suan Zao Ren	29,28	–
Sheng Jiang	30,07	–
Yi Yi Ren	30,25	–
Bai Shao Yao	30,97	–
Ban Lan Gen	31,00	–
Mang Xiao	31,97	–
Ban Zhi Lian	32,04	–
Zhi Shi	32,10	–
Lu Gen	32,35	–
Ren Shen	32,58	–
Cang Er Zi	33,23	–
Gui Zhi	33,32	–
Yuan Zhi	33,37	–
Huo Ma Ren	33,53	–
Chuang Mu Xiang	34,08	–
Gua Lou	34,20	–
Gan Cao	34,83	–
Xin Yi	35,10	–
Mu Zei	35,31	–
Zhe Bei Mu	35,31	–
E Zhu	35,71	–
Cang Zhu	35,99	–
Fu Ling	36,53	–
Gou Qi Zi	37,01	–
Jiang Huang	37,27	–
She Gan	38,42	–
Tai Zi Shen	38,74	–
Tao Ren	39,41	–
Yin Chen Hao	39,46	–
Fu Shen	40,29	–
Hong Hua	40,78	–
Wang Bu Liu Xing	41,34	–
Chi Shao (Yao)	43,63	–
Shan Yu Rou	43,87	–
Sang Zhi	44,00	–
Zhi Gan Cao	44,12	–
Niu Bang Zi	44,66	–
Fo Shou	45,29	–
Ban Xia (Jiang)	45,95	–
Ci Wu Jia	45,99	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yi Mu Cao	46,29	–
Fu Xiao Mai	46,40	–
Xie Bai	46,94	–
Jie Geng	47,81	–
Zi Su Zi	48,07	–
Chen Pi	48,38	–
Yu Xing Cao	49,04	–
Huang Qin	49,06	–
Zhu Ru	49,31	–
Bai Zi Ren	49,41	–

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.

Kalibrierproben

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 37 934 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.

- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem †

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	24 440
Typ B	3	79	1	12 394
Typ C	0	0	0	857

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem 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 *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 % (> 99,9700 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	99,9667 % (> 99,9368 %)	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 die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62417	62417	0,00	6,78
62418	62418	0,00	7,07
62619	62619	0,00	9,89
62620	62620	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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Mi Huan Jun**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60556-2022-02-15`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Mi Huan Jun; Armillariella mellea rhizoma

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Mi Huan Jun* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Mi Huan Jun	1	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Mi Huan Jun* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Mi Huan Jun* 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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chuan Mu Tong	5,98	–
Sang Zhi	9,05	–
Di Gu Pi	10,01	–
Chuan Lian Zi	11,52	–
Mai Ya	13,11	–
E Zhu	14,60	–
Bai He	15,01	–
Gan Jiang	15,31	–
Dang Gui	16,59	–
Ji Li	17,99	–
Sha Shen (Bei)	18,14	–
Long Dan (Cao)	20,77	–
Qin Jiao	20,98	–
Tian Hua Fen	21,86	–
Lai Fu Zi	22,58	–
Ban Zhi Lian	23,66	–
Mang Xiao	24,29	–
Yan Hu Suo	24,29	–
(Huai) Niu Xi	25,54	–
Zi Su Zi	27,20	–
Jiang Huang	28,18	–
Cang Er Zi	28,54	–
Huang Qi	30,21	–
Zhi Gan Cao	30,26	–
Da Zao	30,29	–
Shan Yao	30,67	–
Chuan Niu Xi	30,76	–
Jie Geng	31,35	–
Bai Zhi	31,69	–
(Shi) Chang Pu	31,85	–
Bai Zhu	32,36	–
(Bai) Dou Kou	33,52	–
Niu Bang Zi	35,51	–
Fu Ling	36,34	–
Sha Ren	36,35	–
Chen Pi	36,83	–
He Huan Pi	37,71	–
Lian Qiao	38,17	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Lian Zi	38,63	–
Rou Gui	39,05	–
Gua Lou	41,72	–
Bai Xian Pi	41,98	–
Bing Lang	42,26	–
Suan Zao Ren	42,94	–
Yi Yi Ren	43,08	–
Bai Shao Yao	43,74	–
Xiao Hui Xiang	44,41	–
Wu Wei Zi	45,25	–
Xiang Fu	45,98	–
Tu Fu Ling	46,39	–
Zi Hua Di Ding	46,59	–
Chi Shao (Yao)	46,83	–
Huang Lian	47,57	–
Mu Dan Pi	47,61	–
Ku Shen	47,63	–
Jin Yin Hua	47,74	–
Ye Jiao Teng	47,99	–
Mu Gua	48,68	–
Sheng Jiang	48,72	–
Yuan Zhi	48,83	–
Ji Xue Teng	48,86	–
Bai Hua She She Cao	48,91	–
Du Zhong	48,93	–
Mao Dong Qing	49,12	–
Qiang Huo	49,17	–
Zhi Ke	49,62	–
Chai Hu	49,66	–
Bo He	49,72	–
Shan Yu Rou	50,06	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Mi Huan Jun* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Mi Huan Jun* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Mi Huan Jun	`G510H0418021`	`62983`	40	beim Lieferant
PhytoComm	Mi Huan Jun	`G510H0418021`	`62984`	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mi Huan Jun*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Mi Huan Jun*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Mi Huan Jun	G510H0418021	62983†	20
PhytoComm	Mi Huan Jun	G510H0418021	62984†	20

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Mi Huan Jun*.

- 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.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Mi Huan Jun	G510H0418221	1
Phytocomm	Mi Huan Jun	G510H0418422	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 *Mi Huan Jun* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Mi Huan Jun* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
Typ C	1	0	2	854

Die Substanz/Substanzgruppe *Mi Huan Jun* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	98,7500 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,9070 % (> 99,3221 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62983	62983	0,00	6,14
62984	62984	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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Mu Dan Pi**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60113-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Mu Dan Pi	1	0	5

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Mu Dan Pi* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chen Pi	11,55	–
Shan Yu Rou	17,57	–
Gu Sui Bu	18,71	–
He Huan Pi	20,14	–
Wu Yao	20,66	–
He Shou Wu	21,36	–
Dang Gui	22,82	–
(Shi) Chang Pu	23,78	–
Ju Hua	24,56	–
Chuan Lian Zi	24,87	–
Ji Li	26,15	–
Mang Xiao	26,44	–
Fang Feng	26,46	–
Hong Jing Tian	26,66	–
Ba Ji Tian	26,71	–
Sang Ji Sheng	27,44	–
Sha Ren	27,46	–
Jiang Huang	27,76	–
Huang Qi	31,64	–
Chuan Niu Xi	32,14	–
Bing Lang	33,00	–
E Zhu	34,46	–
Sang Zhi	34,64	–
Du Huo	34,80	–
Yin Chen Hao	34,85	–
Xiang Fu	34,91	–
Wu Zhu Yu	35,44	–
Tu Si Zi	36,12	–
Shan Yao	36,78	–
Sang Bai Pi	38,63	–
(Bai) Dou Kou	40,38	–
Ge Gen	40,48	–
Zhi Gan Cao	40,81	–
Gua Lou	41,24	–
Tian Hua Fen	42,15	–
Zhi Ke	42,94	–
Bai Hua She She Cao	43,03	–
Yan Hu Suo	43,39	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Xiao Hui Xiang	44,01	–
Ku Shen	44,58	–
Di Gu Pi	45,13	–
(Huai) Niu Xi	45,18	–
Lai Fu Zi	45,28	–
Yi Mu Cao	45,31	–
Da Zao	45,45	–
Zi Su Zi	45,94	–
Bai Zhi	46,20	–
Xin Yi	47,71	–
Xu Duan	47,99	–
Dan Zhu Ye	49,74	–

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.

Kalibrierproben

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	G166H0741021	62825	40	beim Lieferant
PhytoComm	Mu Dan Pi	G166H0741021	62826	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mu Dan Pi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem †

gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mu 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	G166H0741021	62825†	20
PhytoComm	Mu Dan Pi	G166H0741021	62826†	20

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 11 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Mu Dan Pi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 5 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Mu Dan Pi	G166H0741121	1
Phytocomm	Mu Dan Pi	G166H0741122	2
Phytocomm	Mu Dan Pi	G166H0741321	2
PhytoComm	Mu Dan Pi	G166H0741321	1
Phytocomm	Mu Dan Pi	G166H0741421	4
Phytocomm	Mu Dan Pi	g166j074122	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

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

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	80	0	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
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:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62825	62825	0,00	11,55
62826	62826	0,00	11,74

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 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Mu Gua**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`10003578-2022-02-15`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Mu Gua; Chaenomelis lagenariae fructus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Mu Gua* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Mu Gua	2	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Mu Gua* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Mu Gua* 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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Huang Qi	7,73	–
Shan Yu Rou	8,76	–
Cang Zhu	10,97	–
Zhi Mu	11,28	–
Bai Shao Yao	11,66	–
Zhi Gan Cao	12,08	–
Bai Zhu	12,92	–
Gou Qi Zi	13,37	–
Dang Gui	13,92	–
San Qi	14,11	–
Yuan Zhi	14,27	–
Chi Shao (Yao)	14,34	–
Ren Shen	14,52	–
Jie Geng	14,90	–
Pi Pa Ye	15,71	–
Xie Bai	15,97	–
Dang Gui Wei	16,01	–
Chuang Mu Xiang	16,26	–
Shan Yao	17,79	–
Chen Pi	18,40	–
Ku Shen	18,46	–
Chuan Xiong	18,49	–
Gua Lou	19,40	–
Lian Qiao	19,42	–
Yu Zhu	20,22	–
Chuan Lian Zi	20,48	–
Sang Zhi	21,56	–
Jiao Gu Lan	21,64	–
Zhe Bei Mu	21,78	–
Di Gu Pi	22,53	–
Bai Zi Ren	22,71	–
Ji Li	23,08	–
Suan Zao Ren	23,11	–
Fo Shou	23,65	–
(Huai) Niu Xi	24,32	–
Lian Zi	24,42	–
Gan Cao	24,61	–
Mu Zei	24,63	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ye Jiao Teng	24,76	–
Ban Lan Gen	24,92	–
Wu Wei Zi	25,22	–
Ren Dong Teng	25,41	–
Long Dan (Cao)	25,44	–
Jin Yin Hua	25,64	–
Tian Hua Fen	25,86	–
Tu Fu Ling	26,04	–
Zhu Ru	26,09	–
Ling Zhi	26,10	–
Long Yan Rou	26,20	–
Tai Zi Shen	26,20	–
Zhi Ke	26,52	–
Lai Fu Zi	26,99	–
Shen Qu	27,02	–
He Huan Pi	27,23	–
Qin Jiao	27,60	–
Fu Zi	27,84	–
Dan Dou Chi	27,96	–
Mao Dong Qing	28,23	–
Mang Xiao	28,52	–
Fu Ling	29,12	–
Dan Shen	29,28	–
Hou Po	29,60	–
Sheng Jiang	29,66	–
Huo Ma Ren	29,71	–
Bai He	30,41	–
Ze Xie	31,47	–
Lu Gen	32,30	–
Fu Pen Zi	32,46	–
Ci Wu Jia	32,66	–
Tao Ren	33,37	–
Chai Hu	33,63	–
Huang Qin	33,85	–
Hong Jing Tian	34,10	–
Rou Gui	34,55	–
Fu Xiao Mai	34,95	–
Bing Lang	35,00	–
Mai Men Dong	35,31	–
Ban Xia (Jiang)	36,26	–
Ji Xue Teng	36,71	–
Gou Teng	36,91	–
Zi Su Zi	37,35	–
Che Qian Zi	37,64	–
Gui Zhi	38,31	–
Bai Xian Pi	38,80	–
Chuan Mu Tong	38,96	–
Yin Yang Huo	39,94	–
Sha Shen (Bei)	40,08	–
Yan Hu Suo	40,52	–
Hong Hua	40,59	–
Yi Yi Ren	40,70	–
Ma Huang	40,95	–
Gan Jiang	41,37	–
Gu Sui Bu	41,38	–
Qing Pi	41,45	–
Cang Er Zi	41,83	–
Qiang Huo	41,86	–
Zi Hua Di Ding	42,16	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ban Zhi Lian	42,20	–
Bai Zhi	42,48	–
She Gan	42,75	–
Ce Bai Ye	43,27	–
Chuan Niu Xi	43,52	–
(Shi) Chang Pu	44,10	–
E Zhu	44,35	–
(Fen) Bi Xie	44,81	–
Yu Jin	45,39	–
Bo He	45,43	–
Zhu Ling	46,17	–
Guang Huo Xiang	48,42	–
Huang Bai	48,51	–
Huang Lian	48,63	–
Ma Huang Gen	49,00	–
Jing Jie	50,59	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Mu Gua* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Mu Gua* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Mu Gua	G063HS043TK1	62929	40	beim Lieferant
PhytoComm	Mu Gua	G063HS043TK1	62930	40	beim Lieferant
PhytoComm	Mu Gua	G063H0424922	63017	40	beim Lieferant
PhytoComm	Mu Gua	G063H0424922	63018	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mu Gua*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Gua*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Mu Gua	G063HS043TK1	62929†	20
PhytoComm	Mu Gua	G063HS043TK1	62930†	20
PhytoComm	Mu Gua	G063H0424922	63017†	20
PhytoComm	Mu Gua	G063H0424922	63018†	20

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 6 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Mu Gua*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Mu Gua	G063H0424221	1
PhytoComm	Mu Gua	G063H0424221	1
Phytocomm	Mu Gua	G063H0424521	4

- 851 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.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Mu Gua* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Mu Gua* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	24 440
Typ B	0	80	0	12 397
Typ C	0	0	6	851

Die Substanz/Substanzgruppe *Mu Gua* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9700 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9403 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62929	62929	0,00	9,48
62930	62930	0,00	8,76
63017	63017	0,00	8,30
63018	63018	0,00	7,73

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Mu Zei**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60123-2022-02-15`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Mu Zei; Equiseti hiemalis herba

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Mu Zei* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Mu Zei	1	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Mu Zei* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Mu Zei* 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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Shen Qu	3,95	–
Huo Ma Ren	4,29	–
He Huan Pi	4,60	–
Bai Shao Yao	5,15	–
Tai Zi Shen	5,28	–
Lai Fu Zi	6,30	–
Lu Gen	6,47	–
Tao Ren	6,72	–
Gui Zhi	7,19	–
Ye Jiao Teng	7,22	–
Gou Teng	7,54	–
Zhe Bei Mu	7,60	–
Gu Sui Bu	7,61	–
Ji Li	8,16	–
Ji Xue Teng	8,37	–
Tian Hua Fen	8,72	–
Ci Wu Jia	8,88	–
Sheng Jiang	9,21	–
Bai Zi Ren	9,85	–
Ling Zhi	9,98	–
Rou Gui	10,91	–
Lian Zi	10,95	–
Ze Xie	10,99	–
Fo Shou	11,27	–
Gua Lou	11,39	–
Fu Ling	11,58	–
Ren Dong Teng	11,58	–
Ban Xia (Jiang)	11,83	–
Di Gu Pi	11,99	–
Bai Xian Pi	12,63	–
(Fen) Bi Xie	12,64	–
Lian Qiao	13,35	–
Pi Pa Ye	13,39	–
Zhu Ru	13,83	–
Shan Yao	14,01	–
Ma Huang Gen	14,26	–
Chuan Xiong	14,49	–
Suan Zao Ren	14,54	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fu Xiao Mai	16,02	–
She Gan	16,19	–
Yi Yi Ren	16,57	–
Jin Yin Hua	16,87	–
Chen Pi	16,90	–
Tu Fu Ling	16,97	–
Fu Zi	17,27	–
Zhu Ling	17,56	–
Ce Bai Ye	17,80	–
Yuan Zhi	18,12	–
Fu Pen Zi	18,21	–
Yan Hu Suo	18,27	–
Yu Jin	18,28	–
Dan Shen	19,55	–
Dan Dou Chi	20,13	–
Ban Lan Gen	20,69	–
Yu Zhu	21,21	–
Dang Gui Wei	21,38	–
Yin Yang Huo	21,78	–
Jiao Gu Lan	21,98	–
Ma Huang	22,31	–
Hou Po	22,64	–
Jie Geng	23,08	–
Cang Zhu	23,45	–
Hong Jing Tian	23,69	–
Chai Hu	23,89	–
Dang Gui	24,00	–
Guang Huo Xiang	24,08	–
Mao Dong Qing	24,74	–
Ren Shen	24,89	–
Fu Shen	24,89	–
Che Qian Zi	25,26	–
Zhi Ke	25,68	–
San Qi	25,80	–
Zhi Mu	27,75	–
Gan Cao	28,42	–
Qiang Huo	29,54	–
Huang Qin	29,68	–
Wu Wei Zi	30,00	–
Shan Yu Rou	31,29	–
Mang Xiao	32,21	–
Gou Qi Zi	32,59	–
Mu Gua	33,33	–
Jing Jie	33,80	–
Ku Shen	33,98	–
Long Yan Rou	34,26	–
Zi Hua Di Ding	36,38	–
Huang Lian	37,11	–
Sang Zhi	37,98	–
Chuang Mu Xiang	37,99	–
Sha Ren	38,79	–
Qing Pi	39,24	–
Zhi Gan Cao	39,25	–
Xie Bai	39,66	–
Chi Shao (Yao)	42,65	–
Du Zhong	42,92	–
Bo He	42,99	–
Huang Bai	48,01	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Mu Zei* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Mu Zei* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Mu Zei	G265HS045TK1	62811	40	beim Lieferant
PhytoComm	Mu Zei	G265HS045TK1	62812	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mu Zei*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Mu Zei*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese 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 Zei	G265HS045TK1	62811†	20
PhytoComm	Mu Zei	G265HS045TK1	62812†	20

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Mu Zei*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Mu Zei	G265H0427421	1
PhytoComm	Mu Zei	G265H0427823	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 *Mu Zei* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Mu Zei* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem 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	24 517
Typ B	2	18	22	12 435
Typ C	1	0	2	854

Die Substanz/Substanzgruppe *Mu Zei* 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	99,9911 % (> 99,9761 %)	95,0000 % (> 91,2500 %)
Typ B	99,9714 % (> 99,9417 %)	45,0000 % (> 37,5000 %)
Typ C	99,9070 % (> 99,3221 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz 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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62811	62811	0,00	4,74
62812	62812	0,00	3,95

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Niu Bang Zi**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	10002261-2022-02-15
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Niu Bang Zi	2	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Niu Bang Zi* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Lian Qiao	11,55	–
Ku Shen	12,63	–
Gua Lou	12,92	–
Zi Su Zi	18,16	–
Cang Er Zi	19,19	–
Yi Mu Cao	20,14	–
Xiao Hui Xiang	21,01	–
Shan Yao	24,35	–
Di Gu Pi	24,79	–
Xiang Fu	25,44	–
(Huai) Niu Xi	27,20	–
Jiang Huang	30,28	–
Yan Hu Suo	30,45	–
Mang Xiao	30,94	–
Gan Jiang	31,69	–
Gan Cao	31,97	–
Tian Hua Fen	32,04	–
Sang Zhi	33,62	–
Zhi Ke	33,63	–
Wu Wei Zi	34,29	–
Dong Gua Zi	34,83	–
Wu Mei	35,29	–
Chuan Lian Zi	35,68	–
(Bai) Dou Kou	36,18	–
Jie Geng	36,26	–
Suan Zao Ren	36,40	–
Sha Ren	36,57	–
Shen Qu	36,74	–
Jin Yin Hua	36,87	–
Pu Gong Ying	37,57	–
Chi Shao (Yao)	37,63	–
E Zhu	37,96	–
(Shi) Chang Pu	38,35	–
Ji Li	38,86	–
Qiang Huo	38,98	–
Huang Qi	39,59	–
Yuan Zhi	39,69	–
Ze Lan	40,43	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chen Pi	40,50	–
Zi Hua Di Ding	41,12	–
Zhi Gan Cao	42,56	–
Shan Yu Rou	42,68	–
Chuan Xiong	43,00	–
Huang Lian	43,01	–
Du Huo	43,54	–
Sang Ye	43,61	–
Ju Hua	43,93	–
Qing Pi	44,13	–
Bai Zhi	44,32	–
Wu Yao	44,75	–
Sha Shen (Bei)	45,42	–
Dang Gui	46,06	–
Huang Bai	46,60	–
Chuan Niu Xi	47,77	–
Chuan Mu Tong	48,78	–
Jiao Gu Lan	49,05	–
Bai Hua She She Cao	49,07	–
Fu Zi	49,13	–
Xie Bai	49,19	–
Du Zhong	49,25	–
Xu Duan	49,54	–
Wang Bu Liu Xing	49,79	–

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.

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Niu Bang Zi	G026H0433921	62967	40	beim Lieferant
PhytoComm	Niu Bang Zi	G026H0433921	62968	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Niu Bang Zi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *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
PhytoComm	Niu Bang Zi	G026H0433921	62967†	20
PhytoComm	Niu Bang Zi	G026H0433921	62968†	20

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	G026H0433321	2
Phytocomm	Niu Bang Zi	G026H0433521	3

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

- 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	160	0	24 440
Typ B	0	80	0	12 397
Typ C	0	2	6	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 % (> 99,9700 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9403 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	11,55
62766	62766	0,00	11,77
62967	62967	0,00	12,63
62968	62968	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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Nü Zhen Zi**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60065-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Nü Zhen Zi	2	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Nü Zhen Zi* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Shan Yao	16,51	–
Yin Chen Hao	16,99	–
Xi Xian Cao	17,29	–
Sang Ye	17,70	–
Yi Mu Cao	18,35	–
Du Zhong	19,38	–
Xin Yi	20,42	–
Zhi Shi	20,82	–
Sang Bai Pi	21,08	–
Wu Mei	22,00	–
Qiang Huo	22,32	–
Pu Gong Ying	23,51	–
Jing Jie	23,62	–
Qing Pi	23,65	–
Mao Dong Qing	24,14	–
Sha Ren	24,22	–
Wu Zhu Yu	24,37	–
Gou Teng	24,40	–
Dan Zhu Ye	24,66	–
Zi Hua Di Ding	25,03	–
Mang Xiao	26,07	–
Jiang Huang	26,58	–
Ce Bai Ye	27,35	–
Huang Lian	28,06	–
Ze Lan	28,26	–
Tu Fu Ling	28,41	–
Dan Shen	28,51	–
Yu Jin	28,90	–
Hou Po	29,21	–
Sang Ji Sheng	29,24	–
Fu Zi	29,67	–
Bai Jiang Cao	29,71	–
Dan Dou Chi	29,71	–
Chai Hu	30,11	–
Zhi Ke	30,69	–
Wu Wei Zi	31,23	–
Qing Hao	31,31	–
Hong Jing Tian	31,54	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Cang Er Zi	31,77	–
Xiao Hui Xiang	31,81	–
He Huan Pi	31,90	–
Hu Zhang	31,90	–
Huang Bai	32,35	–
Jiao Gu Lan	32,70	–
Hong Hua	32,76	–
Xuan Fu Hua	32,82	–
Ling Zhi	32,96	–
Bo He	33,05	–
Yu Xing Cao	33,07	–
Jin Yin Hua	33,77	–
Ye Jiao Teng	34,56	–
Yin Yang Huo	34,87	–
Di Gu Pi	35,03	–
Wang Bu Liu Xing	35,17	–
Bai Hua She She Cao	36,85	–
Bu Gu Zhi	37,64	–
Fu Pen Zi	37,91	–
Han Lian Cao	38,37	–
Gu Sui Bu	38,39	–
Ma Huang	38,80	–
Bai Xian Pi	39,28	–
Zi Su Zi	39,98	–
He Shou Wu	40,09	–
Lian Qiao	40,37	–
Xia Ku Cao	40,64	–
Ku Shen	41,14	–
Chuang Mu Xiang	41,80	–
Chuan Xiong	42,05	–
Zhe Bei Mu	42,79	–
Shan Yu Rou	43,55	–
Che Qian Zi	43,71	–
Gua Lou	43,81	–
Chen Pi	44,24	–
Ban Lan Gen	44,35	–
Pi Pa Ye	44,63	–
Yan Hu Suo	45,33	–
(Shi) Chang Pu	46,19	–
Ge Gen	46,48	–
Wu Jia Pi	46,62	–
Rou Cong Rong	46,77	–
Ji Li	47,00	–
Ren Dong Teng	47,80	–
E Zhu	47,85	–
Ding Xiang	48,14	–
Niu Bang Zi	48,20	–
Shen Qu	48,41	–
Bai Shao Yao	48,54	–
Jin Qian Cao	48,54	–
Tian Hua Fen	48,60	–
Lian Zi	48,73	–
Guang Huo Xiang	48,76	–
Fang Feng	49,28	–
Gan Cao	49,43	–
Jie Geng	49,57	–
Cang Zhu	49,77	–

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.

Kalibrierproben

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	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 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nü Zhen Zi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Nü Zhen Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese 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	G138H0345821	62343†	20
PhytoComm	Nü Zhen Zi	G138H0345821	62344†	20
PhytoComm	Nü Zhen Zi	G138HS010SK1	62569†	20
PhytoComm	Nü Zhen Zi	G138HS010SK1	62570†	20

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	160	0	24 440
Typ B	0	80	0	12 397
Typ C	0	0	3	854

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 % (> 99,9700 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9403 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	18,35
62344	62344	0,00	18,53
62569	62569	0,00	16,65
62570	62570	0,00	16,51

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Pi Pa Ye**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60201-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Shan Yao	3,98	–
Lian Qiao	5,75	–
Ze Xie	6,39	–
Fu Zi	6,80	–
Tian Hua Fen	7,62	–
Ji Li	7,98	–
Ling Zhi	8,26	–
Ren Dong Teng	8,40	–
Zhe Bei Mu	8,55	–
Gua Lou	8,73	–
Chuan Xiong	8,90	–
Bai Zi Ren	9,45	–
Mu Zei	9,48	–
Shen Qu	9,82	–
Huo Ma Ren	10,19	–
Cang Zhu	10,45	–
Chen Pi	11,03	–
Bai Shao Yao	11,09	–
Yuan Zhi	11,48	–
Ban Lan Gen	11,87	–
Jin Yin Hua	12,13	–
San Qi	12,65	–
Lai Fu Zi	12,79	–
Hou Po	13,05	–
Lian Zi	13,32	–
He Huan Pi	13,42	–
Tai Zi Shen	13,53	–
Jiao Gu Lan	13,68	–
Sheng Jiang	14,21	–
Fu Ling	14,53	–
Dan Dou Chi	14,58	–
Gu Sui Bu	14,70	–
Fu Pen Zi	15,07	–
Dan Shen	16,13	–
Ku Shen	16,21	–
Zhu Ru	16,34	–
Suan Zao Ren	16,43	–
Dang Gui	16,67	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yu Zhu	17,02	–
Mao Dong Qing	17,22	–
Ye Jiao Teng	17,30	–
Ren Shen	17,36	–
Dang Gui Wei	17,42	–
Chai Hu	17,66	–
Che Qian Zi	17,70	–
Di Gu Pi	18,17	–
Gou Qi Zi	18,19	–
Jie Geng	18,25	–
Tu Fu Ling	18,25	–
Ji Xue Teng	18,30	–
Ci Wu Jia	18,62	–
Gui Zhi	18,62	–
Lu Gen	18,64	–
Hong Jing Tian	19,28	–
Gou Teng	19,69	–
Yan Hu Suo	19,83	–
Wu Wei Zi	19,85	–
Tao Ren	19,87	–
Yu Jin	20,07	–
Ce Bai Ye	20,12	–
Zhi Gan Cao	20,51	–
Xie Bai	20,83	–
She Gan	21,77	–
Zhi Mu	21,89	–
Bai Xian Pi	22,08	–
Zhu Ling	22,16	–
Guang Huo Xiang	22,28	–
Yin Yang Huo	22,44	–
Fu Xiao Mai	23,03	–
Qiang Huo	23,61	–
Yi Yi Ren	23,85	–
Zhi Ke	24,26	–
Shan Yu Rou	24,28	–
Ban Xia (Jiang)	24,34	–
(Fen) Bi Xie	24,41	–
Fo Shou	24,42	–
Rou Gui	24,98	–
Ma Huang	24,99	–
Gan Cao	25,39	–
Mu Gua	26,17	–
Chuang Mu Xiang	26,53	–
Qing Pi	26,77	–
Long Yan Rou	27,93	–
Huang Qin	28,35	–
Ma Huang Gen	29,10	–
Zi Hua Di Ding	30,22	–
Mang Xiao	32,73	–
Bo He	32,80	–
Jing Jie	33,32	–
Sang Zhi	33,50	–
Huang Lian	33,73	–
Du Zhong	34,80	–
Chi Shao (Yao)	35,39	–
Sha Ren	35,98	–
Huang Bai	37,85	–
Cang Er Zi	38,88	–
Hong Hua	39,35	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fu Shen	42,14	–
Sang Ye	47,50	–
Bai Jiang Cao	48,56	–

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.

Kalibrierproben

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 37 934 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.
- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Pi Pa Ye	G099HS166RP1	62451†	20
PhytoComm	Pi Pa Ye	G099HS166RP1	62452†	20

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	4	78	2	24 516
Typ B	6	32	8	12 431
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:

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem 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	99,9833 % (> 99,9684 %)	97,5000 % (> 93,7500 %)
Typ B	99,9310 % (> 99,9012 %)	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 viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62451	62451	0,00	4,23
62452	62452	0,00	3,98

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Pu Gong Ying**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`50358-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Pu Gong Ying	2	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Pu Gong Ying* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yin Chen Hao	7,31	–
Sang Ye	7,51	–
Ze Lan	8,02	–
Huang Lian	8,23	–
Xin Yi	9,08	–
Tu Fu Ling	9,39	–
Xi Xian Cao	11,30	–
Nü Zhen Zi	14,19	–
Shan Yao	14,39	–
Bai Jiang Cao	14,82	–
Zhi Shi	15,89	–
Sha Ren	16,78	–
Dan Shen	18,78	–
Han Lian Cao	19,85	–
Hu Zhang	20,59	–
Bo He	20,95	–
Jiang Huang	21,10	–
Zhi Ke	21,25	–
Fu Zi	21,42	–
Yu Xing Cao	21,85	–
Du Zhong	22,34	–
Huang Bai	23,75	–
Che Qian Zi	23,91	–
Qiang Huo	24,05	–
Bai Hua She She Cao	24,27	–
Jiao Gu Lan	25,53	–
Mao Dong Qing	25,64	–
Yu Jin	25,65	–
Mang Xiao	28,54	–
Chai Hu	28,68	–
Xiang Fu	29,49	–
Hou Po	29,69	–
Wu Mei	29,88	–
Wu Wei Zi	29,97	–
Qing Hao	30,32	–
Yi Mu Cao	31,51	–
Hong Jing Tian	31,51	–
Zi Hua Di Ding	31,84	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Qing Pi	32,32	–
Ye Jiao Teng	32,39	–
Yin Yang Huo	32,47	–
Jing Jie	33,19	–
Dan Dou Chi	33,72	–
Cang Er Zi	34,21	–
Fu Pen Zi	35,78	–
Chuang Mu Xiang	36,68	–
Jin Yin Hua	36,71	–
Ma Huang	36,72	–
Yan Hu Suo	36,81	–
Zi Su Zi	36,93	–
Gua Lou	37,25	–
Di Gu Pi	37,82	–
Bai Xian Pi	38,38	–
(Shi) Chang Pu	38,53	–
Suan Zao Ren	38,56	–
Ce Bai Ye	38,89	–
Wang Bu Liu Xing	39,24	–
Xia Ku Cao	39,34	–
He Huan Pi	40,27	–
Chi Shao (Yao)	40,99	–
Niu Bang Zi	41,76	–
E Zhu	41,93	–
Chuan Xiong	42,76	–
Pi Pa Ye	43,00	–
Gu Sui Bu	43,10	–
Gan Cao	43,13	–
Hong Hua	43,64	–
Lian Zi	43,99	–
Bai Shao Yao	45,79	–
Sang Ji Sheng	45,84	–
Lian Qiao	46,18	–
(Bai) Dou Kou	46,54	–
Gou Qi Zi	47,32	–
Ren Dong Teng	47,48	–
Ling Zhi	47,62	–
Huang Qin	47,81	–
Shan Yu Rou	48,46	–
Ji Li	48,97	–
Tian Hua Fen	49,09	–
Cang Zhu	49,88	–

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.

Kalibrierproben

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	`G239HS308RN1`	`62263`	40	beim Lieferant
PhytoComm	Pu Gong Ying	`G239HS308RN1`	`62264`	40	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Pu Gong Ying	G239HS308SH1	62635	40	beim Lieferant
PhytoComm	Pu Gong Ying	G239HS308SH1	62636	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Pu Gong Ying*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *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	G239HS308RN1	62263†	20
PhytoComm	Pu Gong Ying	G239HS308RN1	62264†	20
PhytoComm	Pu Gong Ying	G239HS308SH1	62635†	20
PhytoComm	Pu Gong Ying	G239HS308SH1	62636†	20

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	160	0	24 440
Typ B	0	80	0	12 397
Typ C	0	0	6	851

Die Substanz/Substanzgruppe *Pu Gong Ying* ist eindeutig von allen anderen Substanzen 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 % (> 99,9700 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9403 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62263	62263	0,00	8,13
62264	62264	0,00	8,02
62635	62635	0,00	7,31
62636	62636	0,00	7,59

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Qiang Huo**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60109-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Qiang Huo	1	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Qiang Huo* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Mao Dong Qing	6,07	–
Zi Hua Di Ding	6,94	–
Hou Po	7,50	–
Jing Jie	7,67	–
Chai Hu	7,81	–
Yu Jin	7,90	–
Ling Zhi	8,24	–
Bo He	8,43	–
Du Zhong	8,49	–
Qing Hao	9,72	–
Yin Yang Huo	10,05	–
Bai Xian Pi	10,19	–
Dan Dou Chi	10,35	–
Ce Bai Ye	11,28	–
Qing Pi	11,71	–
Fu Zi	11,83	–
Sha Ren	13,31	–
Ye Jiao Teng	13,75	–
Dan Shen	14,85	–
Shen Qu	15,55	–
Lian Zi	15,67	–
Jiao Gu Lan	15,70	–
Ji Li	16,42	–
Hong Jing Tian	16,72	–
Shan Yao	16,93	–
Bai Jiang Cao	17,16	–
Guang Huo Xiang	17,24	–
Che Qian Zi	17,30	–
Pi Pa Ye	17,35	–
Fu Pen Zi	17,51	–
Huang Bai	18,10	–
Yan Hu Suo	18,21	–
Ren Dong Teng	18,48	–
Tian Hua Fen	19,11	–
Lian Qiao	19,74	–
Zhu Ling	19,79	–
Chuan Xiong	19,92	–
Jin Yin Hua	20,82	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Wu Wei Zi	21,33	–
Gu Sui Bu	22,24	–
Zhi Ke	22,82	–
Di Gu Pi	22,92	–
Ma Huang	23,30	–
Huang Lian	23,55	–
Ji Xue Teng	23,84	–
Ban Lan Gen	24,06	–
He Huan Pi	24,64	–
Bai Shao Yao	25,10	–
Suan Zao Ren	25,68	–
Gua Lou	26,04	–
Gou Teng	26,33	–
Tu Fu Ling	26,50	–
Gan Cao	26,68	–
Chuang Mu Xiang	26,77	–
Yuan Zhi	27,03	–
Sheng Jiang	27,89	–
Zhe Bei Mu	28,66	–
Cang Zhu	28,74	–
(Fen) Bi Xie	29,25	–
Pu Gong Ying	30,35	–
Ren Shen	30,38	–
She Gan	30,41	–
Gou Qi Zi	30,62	–
Fu Ling	30,63	–
Lu Gen	30,67	–
Rou Gui	30,84	–
Ma Huang Gen	31,28	–
Mang Xiao	32,55	–
Ze Lan	32,66	–
Zhi Gan Cao	33,18	–
Huo Ma Ren	33,46	–
Mu Zei	33,67	–
Cang Er Zi	35,02	–
Sang Ye	35,03	–
Xi Xian Cao	35,39	–
Gui Zhi	35,76	–
Yi Yi Ren	36,39	–
Tao Ren	36,91	–
Hong Hua	37,11	–
Chen Pi	37,17	–
Chi Shao (Yao)	37,84	–
Sang Zhi	38,27	–
Ban Zhi Lian	38,43	–
Xie Bai	39,17	–
Tai Zi Shen	40,42	–
Nü Zhen Zi	40,56	–
Shan Yu Rou	41,09	–
Bai Zi Ren	41,14	–
E Zhu	41,76	–
Jie Geng	42,55	–
Jiang Huang	42,60	–
Wu Mei	42,65	–
Yu Zhu	43,03	–
Zhu Ru	43,17	–
Ci Wu Jia	43,45	–
Ze Xie	43,47	–
Huang Qin	44,16	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dang Gui	45,03	–
San Qi	45,92	–
Ban Xia (Jiang)	46,28	–
Niu Bang Zi	47,44	–
Fu Xiao Mai	48,16	–
Dang Gui Wei	48,41	–

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.

Kalibrierproben

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	G172HS154SL1	62719	40	beim Lieferant
PhytoComm	Qiang Huo	G172HS154SL1	62720	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Qiang Huo*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Qiang Huo*.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese 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	G172HS154SL1	62719†	20
PhytoComm	Qiang Huo	G172HS154SL1	62720†	20

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 3 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Qiang Huo*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Qiang Huo	G172H0840321	1
PhytoComm	Qiang Huo	G172H0840321	1
Phytocomm	Qiang Huo	g172h0841321	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	80	0	24 520
Typ B	1	38	2	12 436
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 *Qiang Huo* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	99,9929 % (> 99,9631 %)	95,0000 % (> 87,5000 %)
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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62719	62719	0,00	6,78
62720	62720	0,00	6,07

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Qin Jiao**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60222-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Long Dan (Cao)	7,15	–
Zhi Gan Cao	12,25	–
Bai Zhu	12,33	–
Huang Qi	13,44	–
Jie Geng	14,33	–
Sang Zhi	18,48	–
Bai He	19,43	–
Chuan Mu Tong	19,84	–
(Huai) Niu Xi	20,89	–
Tian Hua Fen	22,28	–
Chuan Lian Zi	22,75	–
Dang Gui	23,31	–
Chuan Niu Xi	24,93	–
Chi Shao (Yao)	26,16	–
Di Gu Pi	26,24	–
Yuan Zhi	26,95	–
Bai Zhi	27,53	–
Mu Gua	27,72	–
Mang Xiao	29,23	–
Lai Fu Zi	29,36	–
Sha Shen (Bei)	29,94	–
Mi Huan Jun	29,96	–
Zi Su Zi	30,16	–
Gua Lou	30,76	–
Bing Lang	31,51	–
(Shi) Chang Pu	34,03	–
Gan Jiang	34,78	–
E Zhu	34,81	–
Lian Qiao	35,84	–
Mai Ya	35,98	–
Da Zao	36,24	–
Shan Yao	37,02	–
Ji Li	37,93	–
Chen Pi	39,14	–
Cang Er Zi	41,86	–
Ban Zhi Lian	41,99	–
Fang Feng	42,28	–
Ku Shen	42,67	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tu Fu Ling	44,81	–
Zhi Ke	45,57	–
Niu Bang Zi	45,76	–
Bai Shao Yao	45,95	–
Yan Hu Suo	46,18	–
Lian Zi	46,30	–
Bai Xian Pi	48,96	–
Jiang Huang	48,97	–
Gan Cao	49,03	–
Ju Hua	49,67	–
Chai Hu	49,98	–

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.

Kalibrierproben

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 37 934 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.
- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *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	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
Typ C	0	0	2	855

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Die Substanz/Substanzgruppe *Qin Jiao* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	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 viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62735	62735	0,00	8,66
62736	62736	0,00	7,15

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 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Qing Hao**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60198-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Qiang Huo	6,38	–
Qing Pi	7,68	–
Du Zhong	7,95	–
Zi Hua Di Ding	8,09	–
Jiao Gu Lan	8,86	–
Mao Dong Qing	9,48	–
Huang Bai	9,97	–
Dan Shen	10,58	–
Jing Jie	10,93	–
Chai Hu	10,95	–
Bo He	12,39	–
Yu Jin	12,75	–
Fu Zi	13,33	–
Ce Bai Ye	13,76	–
Yan Hu Suo	14,21	–
Hou Po	14,41	–
Sha Ren	14,64	–
Hong Jing Tian	14,81	–
Shan Yao	15,26	–
Fu Pen Zi	15,49	–
Pi Pa Ye	16,20	–
Bai Jiang Cao	16,85	–
Dan Dou Chi	16,91	–
Ling Zhi	16,98	–
Yin Yang Huo	17,41	–
Jin Yin Hua	17,96	–
Tian Hua Fen	18,52	–
Chuan Xiong	18,64	–
Wu Wei Zi	18,93	–
Huang Lian	18,97	–
Bai Xian Pi	19,12	–
Gu Sui Bu	19,36	–
Zhi Ke	19,81	–
Ye Jiao Teng	19,88	–
Sang Ye	20,00	–
Ma Huang	20,32	–
Ren Dong Teng	20,53	–
Ji Li	20,66	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ban Lan Gen	21,10	–
Gan Cao	21,51	–
Guang Huo Xiang	21,63	–
Che Qian Zi	21,87	–
Zhu Ling	22,82	–
Shen Qu	23,50	–
She Gan	23,64	–
Tu Fu Ling	23,69	–
Zhe Bei Mu	24,15	–
Bai Shao Yao	24,23	–
Lian Qiao	24,55	–
Ren Shen	24,87	–
Di Gu Pi	24,88	–
Lian Zi	25,20	–
Xi Xian Cao	25,43	–
Gua Lou	25,83	–
Ji Xue Teng	25,99	–
Pu Gong Ying	26,42	–
Hong Hua	26,81	–
He Huan Pi	27,65	–
Cang Zhu	28,29	–
Gou Qi Zi	28,30	–
Chuang Mu Xiang	28,92	–
Mu Zei	28,94	–
Zhi Gan Cao	29,09	–
Ze Lan	30,13	–
Yuan Zhi	30,63	–
Sheng Jiang	31,14	–
Lu Gen	31,14	–
Cang Er Zi	31,50	–
Suan Zao Ren	31,71	–
Wu Mei	31,84	–
(Fen) Bi Xie	31,87	–
Mang Xiao	32,04	–
Nü Zhen Zi	33,18	–
Gou Teng	33,20	–
Fu Ling	34,33	–
Shan Yu Rou	34,78	–
Ze Xie	35,57	–
Xie Bai	35,85	–
Jie Geng	36,02	–
Huo Ma Ren	36,42	–
Chen Pi	37,84	–
Tao Ren	38,35	–
Chi Shao (Yao)	38,75	–
Huang Qin	39,45	–
Zhi Shi	39,54	–
Bai Zi Ren	40,25	–
Ku Shen	41,27	–
Dang Gui	41,32	–
Tai Zi Shen	41,51	–
Ma Huang Gen	41,67	–
Jiang Huang	41,76	–
Gui Zhi	42,02	–
Sang Zhi	43,55	–
San Qi	43,65	–
Rou Gui	43,83	–
Xin Yi	44,52	–
E Zhu	44,79	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yu Zhu	45,00	–
Ban Zhi Lian	45,37	–
Yi Mu Cao	46,34	–
Yi Yi Ren	46,61	–
Zhu Ru	47,23	–
Yin Chen Hao	48,24	–
Ban Xia (Jiang)	49,03	–
Ci Wu Jia	49,19	–

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.

Kalibrierproben

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	G031HS145TR1	63023	40	beim Lieferant
PhytoComm	Qing Hao	G031HS145TR1	63024	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 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.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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*.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese 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	G031HS145TR1	63023†	20
PhytoComm	Qing Hao	G031HS145TR1	63024†	20

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	24 520
Typ B	2	40	0	12 435
Typ C	0	0	0	857

Die Substanz/Substanzgruppe *Qing 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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	99,9857 % (> 99,9560 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8345 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
63023	63023	0,00	6,38
63024	63024	0,00	7,04

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Qing Pi**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`50371-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Qing Pi	1	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Qing Pi* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Qing Hao	5,46	–
Huang Bai	9,88	–
Zi Hua Di Ding	12,04	–
Zhi Ke	12,65	–
Gan Cao	13,91	–
Sang Ye	14,39	–
Shan Yao	14,72	–
Jiao Gu Lan	15,70	–
Wu Wei Zi	15,83	–
Du Zhong	16,57	–
Qiang Huo	16,95	–
Mao Dong Qing	17,84	–
Fu Zi	18,16	–
Dan Dou Chi	18,63	–
Chai Hu	18,64	–
Jin Yin Hua	18,78	–
Sha Ren	20,00	–
Dan Shen	20,20	–
Hou Po	20,77	–
Huang Lian	20,86	–
Fu Pen Zi	21,16	–
Zhe Bei Mu	21,31	–
Jing Jie	21,45	–
Hong Hua	21,52	–
Bo He	22,47	–
Ma Huang	22,51	–
Hong Jing Tian	22,95	–
Yan Hu Suo	23,50	–
Ban Lan Gen	23,67	–
Ce Bai Ye	23,90	–
Wu Mei	24,00	–
Yin Yang Huo	24,41	–
Ye Jiao Teng	24,95	–
Zhi Gan Cao	25,14	–
Bai Jiang Cao	25,18	–
She Gan	25,32	–
Suan Zao Ren	25,77	–
Chuan Xiong	26,07	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Lian Qiao	26,34	–
Guang Huo Xiang	26,49	–
Chuang Mu Xiang	26,59	–
Pi Pa Ye	26,71	–
Cang Zhu	27,78	–
Ren Dong Teng	28,60	–
Shan Yu Rou	29,03	–
Gou Qi Zi	29,19	–
Tian Hua Fen	29,42	–
Cang Er Zi	29,64	–
Gu Sui Bu	30,09	–
Xi Xian Cao	30,11	–
Ji Li	30,20	–
Xie Bai	30,31	–
Ren Shen	30,70	–
Ku Shen	31,02	–
Bai Shao Yao	31,64	–
He Huan Pi	31,64	–
Che Qian Zi	31,74	–
Mang Xiao	31,79	–
Tu Fu Ling	31,95	–
Gua Lou	32,43	–
Yu Jin	32,49	–
Mu Zei	32,62	–
Di Gu Pi	32,99	–
Jie Geng	33,24	–
Ling Zhi	33,26	–
Lu Gen	33,62	–
Bai Xian Pi	33,69	–
Nü Zhen Zi	35,14	–
Ze Lan	35,32	–
Ze Xie	35,54	–
Lian Zi	35,87	–
Pu Gong Ying	35,88	–
Zhu Ling	36,14	–
Dang Gui	37,76	–
Sheng Jiang	38,16	–
Huang Qin	38,22	–
Chen Pi	40,36	–
San Qi	40,51	–
Tao Ren	41,07	–
Tai Zi Shen	41,95	–
Huo Ma Ren	42,15	–
Ji Xue Teng	42,16	–
Shen Qu	43,05	–
(Fen) Bi Xie	43,22	–
Yuan Zhi	43,38	–
Bai Zi Ren	43,56	–
Zhi Shi	43,72	–
Chi Shao (Yao)	43,91	–
Xin Yi	44,10	–
Yu Zhu	44,46	–
Gou Teng	45,63	–
Jiang Huang	45,99	–
Yin Chen Hao	46,98	–
Yi Mu Cao	47,97	–
Fu Ling	48,02	–
Zhu Ru	49,65	–
Gui Zhi	50,00	–

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.

Kalibrierproben

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	G074HS361SK1	62671	40	beim Lieferant
PhytoComm	Qing Pi	G074HS361SK1	62672	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Qing Pi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 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	G074HS361SK1	62671†	20
PhytoComm	Qing Pi	G074HS361SK1	62672†	20

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *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	`G074H0809621`	1
Phytocomm	Qing Pi	`g074h100713`	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	80	0	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62671	62671	0,00	6,05
62672	62672	0,00	5,46

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ren Dong Teng**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60104-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ling Zhi	5,32	–
Ce Bai Ye	5,80	–
Shen Qu	5,82	–
(Fen) Bi Xie	5,96	–
Bai Xian Pi	6,76	–
She Gan	6,89	–
Gu Sui Bu	8,31	–
Zhu Ling	8,44	–
Lu Gen	8,52	–
Ye Jiao Teng	8,59	–
Dan Dou Chi	8,64	–
Lian Zi	9,19	–
Ji Xue Teng	9,26	–
Yu Jin	9,43	–
Ji Li	9,62	–
Guang Huo Xiang	9,65	–
Chai Hu	9,97	–
Rou Gui	9,98	–
Huo Ma Ren	11,06	–
Chuan Xiong	11,23	–
Hou Po	11,30	–
Gou Teng	11,35	–
Che Qian Zi	11,42	–
Shan Yao	11,63	–
Ma Huang Gen	11,91	–
Lian Qiao	11,94	–
Mao Dong Qing	12,06	–
Pi Pa Ye	12,14	–
He Huan Pi	12,24	–
Suan Zao Ren	12,36	–
Bai Shao Yao	12,48	–
Fu Pen Zi	12,55	–
Tu Fu Ling	12,72	–
Fu Ling	13,24	–
Dan Shen	13,55	–
Yan Hu Suo	13,62	–
Yin Yang Huo	13,77	–
Mu Zei	13,84	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tian Hua Fen	14,10	–
Fu Zi	14,40	–
Sheng Jiang	14,59	–
Gui Zhi	15,68	–
Yi Yi Ren	17,06	–
Gua Lou	17,49	–
Tai Zi Shen	17,66	–
Zhe Bei Mu	17,81	–
Qiang Huo	18,03	–
Jiao Gu Lan	18,49	–
Tao Ren	18,53	–
Fo Shou	18,56	–
Gan Cao	18,73	–
Bai Zi Ren	19,06	–
Jin Yin Hua	19,06	–
Hong Jing Tian	19,59	–
Ze Xie	19,83	–
Ma Huang	20,03	–
Ban Lan Gen	20,65	–
Jing Jie	20,93	–
Ci Wu Jia	21,57	–
Di Gu Pi	21,85	–
Chen Pi	22,65	–
Ban Xia (Jiang)	23,24	–
Zi Hua Di Ding	23,34	–
Fu Xiao Mai	23,36	–
Yuan Zhi	23,68	–
Cang Zhu	24,01	–
Zhu Ru	24,54	–
Zhi Gan Cao	25,42	–
Fu Shen	25,83	–
Qing Pi	26,36	–
Yu Zhu	26,63	–
Sha Ren	26,67	–
Du Zhong	26,93	–
Zhi Ke	27,00	–
Ren Shen	27,42	–
Wu Wei Zi	27,61	–
Lai Fu Zi	27,88	–
Bo He	28,89	–
Dang Gui Wei	30,21	–
Huang Lian	30,58	–
Huang Bai	31,29	–
Chuang Mu Xiang	31,48	–
San Qi	31,58	–
Mang Xiao	31,96	–
Gou Qi Zi	32,23	–
Dang Gui	32,48	–
Jie Geng	32,55	–
Huang Qin	36,41	–
Xie Bai	36,51	–
Sang Zhi	37,67	–
Ku Shen	38,59	–
Shan Yu Rou	39,05	–
Qing Hao	40,20	–
Chi Shao (Yao)	41,32	–
Long Yan Rou	42,44	–
Bai Jiang Cao	42,61	–
Zhi Mu	43,45	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Cang Er Zi	47,08	–
Ban Zhi Lian	47,36	–
Mu Gua	47,41	–
Hong Hua	47,88	–
Bai Zhu	50,02	–

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.

Kalibrierproben

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 37 934 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.
- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Ren Dong Teng	G297HS144SK1	62695†	20
PhytoComm	Ren Dong Teng	G297HS144SK1	62696†	20

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	3	79	1	24 517
Typ B	3	39	1	12 434
Typ C	0	0	0	857

Die Substanz/Substanzgruppe *Ren Dong 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	99,9786 % (> 99,9636 %)	98,7500 % (> 95,0000 %)
Typ B	99,9571 % (> 99,9274 %)	97,5000 % (> 90,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8345 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	5,96
62696	62696	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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ren Shen**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60984-2022-02-15`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ren Shen; Ginseng radix et rhizoma

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ren Shen* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Ren Shen	2	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ren Shen* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ren 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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Long Yan Rou	13,66	–
Ye Jiao Teng	16,00	–
Gou Teng	16,50	–
Yu Zhu	16,77	–
Shan Yu Rou	16,80	–
Bai Shao Yao	17,05	–
Chen Pi	17,09	–
Gui Zhi	17,36	–
Zhe Bei Mu	17,87	–
Jin Yin Hua	18,03	–
Ma Huang	18,11	–
Dang Gui	19,21	–
Gua Lou	19,30	–
Lian Qiao	19,31	–
Fo Shou	19,45	–
Tian Hua Fen	19,66	–
Jiao Gu Lan	20,10	–
Rou Gui	20,26	–
Yuan Zhi	20,49	–
Cang Zhu	21,06	–
Di Gu Pi	21,08	–
Lu Gen	21,09	–
Tai Zi Shen	21,28	–
Jie Geng	21,37	–
Zhi Ke	21,65	–
Tao Ren	21,96	–
Ban Xia (Jiang)	22,08	–
Ji Xue Teng	22,48	–
San Qi	22,74	–
He Huan Pi	22,95	–
Mu Zei	23,71	–
Pi Pa Ye	23,80	–
Huang Qin	24,01	–
Ze Xie	24,06	–
Fu Shen	24,61	–
Ji Li	24,69	–
Dang Gui Wei	24,93	–
Ren Dong Teng	25,10	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Shen Qu	25,18	–
Zhi Mu	25,33	–
Bai Xian Pi	25,65	–
Zhu Ru	26,16	–
Shan Yao	26,26	–
Gu Sui Bu	26,26	–
Tu Fu Ling	26,48	–
Yin Yang Huo	26,58	–
Gou Qi Zi	26,81	–
Ling Zhi	26,93	–
Yan Hu Suo	27,10	–
Ma Huang Gen	27,10	–
Bai Zi Ren	27,12	–
Ci Wu Jia	27,17	–
Hou Po	27,33	–
Wu Wei Zi	27,51	–
Dan Shen	27,90	–
Ku Shen	27,98	–
Huo Ma Ren	28,15	–
Ban Lan Gen	28,56	–
Fu Zi	28,84	–
Fu Ling	28,88	–
Mang Xiao	29,06	–
Fu Xiao Mai	29,13	–
Hong Jing Tian	29,15	–
Lian Zi	29,28	–
Sheng Jiang	29,31	–
Lai Fu Zi	29,80	–
Chuang Mu Xiang	29,86	–
Gan Cao	29,98	–
Fu Pen Zi	30,47	–
Chuan Xiong	30,61	–
(Fen) Bi Xie	31,21	–
Mu Gua	31,38	–
Yi Yi Ren	32,70	–
Che Qian Zi	32,80	–
Dan Dou Chi	32,86	–
Sang Zhi	33,43	–
Guang Huo Xiang	34,32	–
Suan Zao Ren	34,59	–
She Gan	34,86	–
Yu Jin	35,00	–
Chi Shao (Yao)	35,46	–
Chai Hu	35,59	–
Hong Hua	36,15	–
Mai Men Dong	36,76	–
Xie Bai	37,24	–
Huang Qi	37,58	–
Huang Lian	37,76	–
Qing Pi	38,73	–
Chuan Lian Zi	40,07	–
Ce Bai Ye	40,39	–
Jing Jie	40,90	–
Qiang Huo	40,95	–
Zi Hua Di Ding	41,72	–
Zhu Ling	42,62	–
Mao Dong Qing	42,88	–
Zhi Gan Cao	45,55	–
Sha Ren	45,63	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bo He	47,04	–
Sang Ye	47,67	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ren Shen* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ren Shen* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Ren Shen	G115HS003TG1	62881	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ren Shen	G115HS003TG1	62882	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ren Shen	G115H0562922	63001	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ren Shen	G115H0562922	63002	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ren Shen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Ren 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Ren Shen	G115HS003TG1	62881†	20
PhytoComm	Ren Shen	G115HS003TG1	62882†	20
PhytoComm	Ren Shen	G115H0562922	63001†	20
PhytoComm	Ren Shen	G115H0562922	63002†	20

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Ren Shen*.
- 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	Ren Shen	g115ho562121	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 *Ren Shen* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ren 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	24 440
Typ B	0	80	0	12 397
Typ C	0	0	1	856

Die Substanz/Substanzgruppe *Ren 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:

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem 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 % (> 99,9700 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9403 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
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 viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62881	62881	0,00	13,66
62882	62882	0,00	15,02
63001	63001	0,00	16,95
63002	63002	0,00	16,80

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Rou Cong Rong**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60182-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zhi Shi	15,93	–
Bai Hua She She Cao	16,02	–
Hu Zhang	17,67	–
Han Lian Cao	19,17	–
Xin Yi	20,25	–
Yu Xing Cao	21,93	–
Huang Lian	23,87	–
Sha Ren	23,96	–
Pu Gong Ying	24,01	–
Mang Xiao	25,78	–
Sang Ye	25,82	–
Yi Mu Cao	26,54	–
Xi Xian Cao	27,46	–
Gu Sui Bu	28,89	–
Xia Ku Cao	29,33	–
Gou Teng	29,41	–
Ze Lan	31,31	–
Tu Fu Ling	31,54	–
Nü Zhen Zi	32,44	–
Xiang Fu	32,59	–
Shan Yao	34,87	–
Sang Ji Sheng	35,64	–
Yin Chen Hao	37,02	–
Ju Hua	37,18	–
Xiao Hui Xiang	39,07	–
Jiang Huang	39,08	–
Wu Zhu Yu	39,95	–
He Huan Pi	41,43	–
Cang Er Zi	41,43	–
Dan Zhu Ye	42,26	–
Jing Jie	46,17	–
Gan Cao	46,72	–
Wu Mei	48,25	–
Wu Yao	48,29	–
Qiang Huo	48,68	–
Sang Bai Pi	49,99	–
Wu Wei Zi	50,83	–

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

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.

Kalibrierproben

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 37 934 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.
- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	15,93
62668	62668	0,00	16,59

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 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Rou Gui**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60169-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Rou Gui	3	0	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Rou Gui* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gui Zhi	6,77	–
Ma Huang Gen	6,87	–
Sheng Jiang	7,66	–
Yi Yi Ren	8,15	–
He Huan Pi	8,20	–
Fu Ling	8,47	–
Ban Xia (Jiang)	9,09	–
Gou Teng	9,34	–
Fu Shen	10,40	–
Mu Zei	10,41	–
Ji Xue Teng	10,57	–
Di Gu Pi	11,60	–
Fu Xiao Mai	11,67	–
Fo Shou	13,16	–
Tao Ren	13,62	–
Zhu Ru	15,34	–
Ye Jiao Teng	15,49	–
Bai Xian Pi	15,53	–
Lai Fu Zi	15,58	–
Ci Wu Jia	15,75	–
Bai Shao Yao	16,19	–
Tai Zi Shen	16,55	–
Huo Ma Ren	16,68	–
Lian Zi	17,34	–
Lu Gen	17,82	–
Bai Zi Ren	18,30	–
Gu Sui Bu	18,44	–
Ling Zhi	19,05	–
Shen Qu	19,58	–
Ji Li	20,06	–
Zhe Bei Mu	21,81	–
Ren Dong Teng	23,55	–
Ze Xie	23,74	–
Tu Fu Ling	24,58	–
Gua Lou	24,94	–
Tian Hua Fen	25,33	–
Suan Zao Ren	25,55	–
Zhu Ling	26,06	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
(Fen) Bi Xie	26,98	–
Chuan Xiong	27,49	–
Chen Pi	27,75	–
She Gan	28,09	–
Pi Pa Ye	28,75	–
Yuan Zhi	28,84	–
Dan Dou Chi	29,32	–
Yu Jin	29,47	–
Lian Qiao	29,81	–
Yan Hu Suo	31,50	–
Dan Shen	31,79	–
Mang Xiao	32,24	–
Jin Yin Hua	33,48	–
Shan Yao	33,88	–
Zhi Mu	33,95	–
Jiao Gu Lan	34,74	–
Ren Shen	34,86	–
Yu Zhu	34,96	–
Zhi Ke	35,25	–
Jie Geng	35,43	–
Dang Gui	35,76	–
Cang Zhu	35,85	–
Ce Bai Ye	36,07	–
Yin Yang Huo	36,19	–
Hong Jing Tian	37,46	–
Shan Yu Rou	37,86	–
Ban Lan Gen	37,98	–
Huang Qin	37,99	–
Chai Hu	38,68	–
Fu Pen Zi	39,04	–
Ma Huang	39,07	–
Mao Dong Qing	39,27	–
Fu Zi	39,57	–
Guang Huo Xiang	40,07	–
Dang Gui Wei	41,08	–
San Qi	42,19	–
Hou Po	45,12	–
Gan Cao	45,82	–
Mu Gua	46,11	–
Qiang Huo	46,64	–
Sang Zhi	48,09	–
Wu Wei Zi	48,75	–
Gou Qi Zi	48,76	–
Long Yan Rou	49,08	–
Jing Jie	49,13	–
Huang Lian	49,75	–

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.

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Rou Gui	G069HS204TH1	62917	40	beim Lieferant
PhytoComm	Rou Gui	G069HS204TH1	62918	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Rou Gui*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 24 360 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Rou Gui*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Rou Gui	G069HS204RN1	62271†	20
PhytoComm	Rou Gui	G069HS204RN1	62272†	20
PhytoComm	Rou Gui	G069HS204RM1	62443†	20
PhytoComm	Rou Gui	G069HS204RM1	62444†	20
PhytoComm	Rou Gui	G069HS204TH1	62917†	20
PhytoComm	Rou Gui	G069HS204TH1	62918†	20

- 12 357 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	G069H0617123	2
Phytocomm	Rou Gui	G069H0617323	1
PhytoComm	Rou Gui	G069H0617323	1
Phytocomm	Rou Gui	H0617022	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 *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	9	239	1	24 351
Typ B	24	115	5	12 333
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:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	99,9726 % (> 99,9576 %)	99,5833 % (> 98,3333 %)
Typ B	99,8476 % (> 99,8177 %)	95,8333 % (> 93,3333 %)
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

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem 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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62271	62271	0,00	7,04
62272	62272	0,00	6,86
62443	62443	0,00	6,77
62444	62444	0,00	6,87
62917	62917	0,00	8,55
62918	62918	0,00	7,59

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**San Qi**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60415-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
San Qi	1	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *San Qi* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ku Shen	5,13	–
Shan Yao	9,07	–
Lian Qiao	9,23	–
Pi Pa Ye	9,50	–
Yuan Zhi	9,58	–
Bai Shao Yao	10,61	–
Zhi Mu	10,73	–
Ji Li	11,56	–
Cang Zhu	11,84	–
Bai Zi Ren	11,86	–
Zhu Ru	14,19	–
Lai Fu Zi	14,25	–
Suan Zao Ren	14,33	–
Zhe Bei Mu	14,61	–
Ren Shen	14,75	–
Jiao Gu Lan	15,49	–
Shan Yu Rou	15,67	–
Huo Ma Ren	15,81	–
Jie Geng	15,84	–
Ling Zhi	16,07	–
Tian Hua Fen	16,23	–
Gua Lou	16,65	–
Xie Bai	16,76	–
Lian Zi	16,81	–
Jin Yin Hua	16,86	–
Dang Gui	17,13	–
Mu Gua	17,37	–
Dang Gui Wei	17,61	–
Shen Qu	18,85	–
Sheng Jiang	19,11	–
Gou Qi Zi	19,13	–
Di Gu Pi	19,22	–
Mu Zei	19,37	–
Ren Dong Teng	19,53	–
Fu Zi	19,77	–
Yu Zhu	20,11	–
Chen Pi	20,39	–
Wu Wei Zi	20,41	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Hou Po	20,60	–
Fu Ling	20,64	–
Tai Zi Shen	20,67	–
Mao Dong Qing	20,94	–
He Huan Pi	21,22	–
Chuan Xiong	21,25	–
Ye Jiao Teng	21,80	–
Chuang Mu Xiang	22,29	–
Ze Xie	22,77	–
Ban Lan Gen	24,83	–
Gui Zhi	24,95	–
Ci Wu Jia	25,06	–
Dan Dou Chi	25,07	–
Zhi Ke	25,37	–
Dan Shen	26,42	–
Ji Xue Teng	26,76	–
Fu Xiao Mai	26,83	–
Yi Yi Ren	27,34	–
Tu Fu Ling	27,41	–
Lu Gen	28,02	–
Che Qian Zi	28,20	–
Gou Teng	28,43	–
Gu Sui Bu	28,63	–
Fu Pen Zi	29,04	–
Yan Hu Suo	29,37	–
Tao Ren	29,42	–
Chai Hu	30,20	–
Yu Jin	30,30	–
Ban Xia (Jiang)	30,53	–
Rou Gui	30,76	–
Fo Shou	30,85	–
Guang Huo Xiang	30,85	–
Bai Xian Pi	31,59	–
Huang Qin	32,20	–
Gan Cao	32,42	–
Mang Xiao	33,79	–
Long Yan Rou	34,05	–
Ce Bai Ye	34,67	–
Yin Yang Huo	35,31	–
Zhi Gan Cao	35,49	–
Zhu Ling	35,52	–
Hong Jing Tian	35,67	–
Qing Pi	36,07	–
Qiang Huo	36,46	–
She Gan	38,34	–
Ma Huang	38,93	–
Cang Er Zi	40,27	–
(Fen) Bi Xie	40,56	–
Sang Zhi	41,11	–
Ma Huang Gen	41,44	–
Mai Men Dong	41,44	–
Chi Shao (Yao)	41,88	–
Du Zhong	43,07	–
Zi Hua Di Ding	43,25	–
Huang Lian	43,66	–
Bo He	44,41	–
Hong Hua	46,62	–
Sha Ren	48,50	–

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.

Kalibrierproben

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	G203HS030SL1	62701	40	beim Lieferant
PhytoComm	San Qi	G203HS030SL1	62702	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *San Qi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *San 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	G203HS030SL1	62701†	20
PhytoComm	San Qi	G203HS030SL1	62702†	20

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	80	0	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
Typ C	1	0	1	855

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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	5,13
62702	62702	0,00	5,24

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Sang Bai Pi**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`50287-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yin Chen Hao	10,89	–
Gu Sui Bu	11,81	–
Dan Zhu Ye	12,25	–
Xuan Fu Hua	15,67	–
He Huan Pi	15,78	–
Sang Ji Sheng	18,01	–
Bu Gu Zhi	18,77	–
He Shou Wu	19,78	–
Chen Pi	20,12	–
Wu Zhu Yu	20,76	–
Sha Ren	24,14	–
Tu Si Zi	24,72	–
Mang Xiao	26,58	–
Jiang Huang	27,11	–
Nü Zhen Zi	27,89	–
Jing Jie	27,96	–
(Shi) Chang Pu	29,06	–
(Bai) Dou Kou	33,58	–
Wu Yao	33,87	–
Yi Mu Cao	34,11	–
Ge Gen	35,14	–
Ji Li	35,66	–
Jin Qian Cao	35,84	–
Du Zhong	36,24	–
Hong Jing Tian	38,23	–
Shan Yao	40,86	–
Mu Dan Pi	41,22	–
Xiao Hui Xiang	41,37	–
Gou Teng	41,41	–
Hu Zhang	42,29	–
Sang Ye	44,80	–
Shan Yu Rou	45,31	–
Fang Feng	45,76	–
Ju Hua	45,93	–
Wu Jia Pi	46,56	–
Ku Shen	48,20	–
E Zhu	48,22	–
Zhi Shi	49,41	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Hua Shi	50,48	–

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.

Kalibrierproben

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	G161H1042921	62883	40	beim Lieferant
PhytoComm	Sang Bai Pi	G161H1042921	62884	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 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.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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	G161H1042921	62883†	20
PhytoComm	Sang Bai Pi	G161H1042921	62884†	20

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
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:

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,7674 % (> 99,1809 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62883	62883	0,00	11,29
62884	62884	0,00	10,89

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 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Sang Ji Sheng**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60142-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Sang Ji Sheng	3	0	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Sang Ji Sheng* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
He Shou Wu	10,89	–
Gu Sui Bu	11,43	–
Xuan Fu Hua	14,06	–
Yin Chen Hao	17,57	–
Sang Bai Pi	22,06	–
Dan Zhu Ye	22,54	–
Mang Xiao	23,25	–
Ge Gen	23,62	–
He Huan Pi	23,83	–
Hong Jing Tian	25,86	–
Jing Jie	27,16	–
Wu Zhu Yu	29,66	–
Bu Gu Zhi	31,92	–
Chen Pi	32,28	–
Nü Zhen Zi	33,53	–
Sha Ren	34,34	–
Gou Teng	36,65	–
Jin Qian Cao	38,87	–
Yi Mu Cao	38,97	–
Du Zhong	39,11	–
Hu Zhang	41,19	–
Jiang Huang	43,58	–
Tu Si Zi	44,03	–
Wu Yao	44,81	–
Zhi Shi	44,86	–
Sang Ye	45,78	–
Bai Hua She She Cao	46,59	–
Mu Dan Pi	46,73	–
(Shi) Chang Pu	47,53	–
Shan Yu Rou	47,72	–
(Bai) Dou Kou	48,36	–
Xia Ku Cao	48,78	–
Fang Feng	49,22	–
Xiao Hui Xiang	49,68	–
Wu Jia Pi	49,92	–
Hua Shi	49,93	–

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

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.

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Sang Ji Sheng	G146H1045922	62865	40	beim Lieferant
PhytoComm	Sang Ji Sheng	G146H1045922	62866	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sang Ji Sheng*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 24 360 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sang 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

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

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
PhytoComm	Sang Ji Sheng	G146H1045922	62865†	20
PhytoComm	Sang Ji Sheng	G146H1045922	62866†	20

- 12 357 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	G146H1045322	1
Phytocomm	Sang Ji Sheng	G146H1045522	4

- 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.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	24 360
Typ B	0	120	0	12 357
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 % (> 99,9699 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9402 %)	100,0000 % (> 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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	16,90
62346	62346	0,00	16,96
62543	62543	0,00	19,44
62544	62544	0,00	19,95
62865	62865	0,00	11,53
62866	62866	0,00	10,89

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 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Sang Ye**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60079-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Sang Ye	2	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Sang Ye* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zhi Shi	9,23	–
Yin Chen Hao	9,25	–
Ze Lan	12,24	–
Bai Jiang Cao	12,26	–
Shan Yao	12,85	–
Pu Gong Ying	13,08	–
Huang Lian	13,54	–
Sha Ren	14,92	–
Nü Zhen Zi	15,48	–
Tu Fu Ling	17,15	–
Wu Mei	17,80	–
Wu Jia Pi	18,06	–
Xin Yi	18,30	–
Xi Xian Cao	18,57	–
Jing Jie	18,58	–
Yu Xing Cao	18,97	–
Qiang Huo	20,05	–
Qing Pi	21,20	–
Du Zhong	21,94	–
Huang Bai	22,12	–
Zi Hua Di Ding	22,37	–
Dan Shen	22,65	–
Mang Xiao	23,02	–
Bo He	23,30	–
Fu Zi	23,50	–
Mao Dong Qing	24,49	–
Qing Hao	24,66	–
Xian Mao	24,82	–
Zhi Ke	24,87	–
Hong Jing Tian	25,26	–
Jin Qian Cao	25,33	–
(Sheng) Di Huang	26,46	–
Hou Po	28,06	–
Wu Wei Zi	28,20	–
Chai Hu	28,23	–
Ding Xiang	28,71	–
Hong Hua	28,88	–
Jiang Huang	29,21	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dan Dou Chi	29,91	–
Ma Huang	29,97	–
Dan Zhu Ye	30,71	–
Yin Yang Huo	30,72	–
Yu Jin	30,85	–
Han Lian Cao	31,47	–
Hu Zhang	31,50	–
Jiao Gu Lan	31,63	–
Cang Er Zi	32,10	–
Fu Pen Zi	32,26	–
Che Qian Zi	32,74	–
Ce Bai Ye	33,44	–
Sang Ji Sheng	33,99	–
Ye Jiao Teng	34,28	–
Yi Mu Cao	34,66	–
Jin Yin Hua	35,71	–
Chuang Mu Xiang	35,76	–
Gan Cao	38,11	–
Zi Su Zi	38,40	–
Bai Hua She She Cao	38,67	–
Wang Bu Liu Xing	39,89	–
Gou Teng	40,10	–
Xiang Fu	40,29	–
Niu Bang Zi	41,01	–
Chuan Xiong	41,10	–
Suan Zao Ren	41,20	–
Shan Yu Rou	41,20	–
He Huan Pi	41,33	–
Di Gu Pi	41,39	–
Ge Gen	41,55	–
Lian Qiao	42,38	–
Bai Xian Pi	42,58	–
Zhe Bei Mu	42,77	–
Yan Hu Suo	43,77	–
Ban Lan Gen	43,93	–
Pi Pa Ye	44,72	–
Gua Lou	45,05	–
Jie Geng	45,54	–
Bu Gu Zhi	45,70	–
Shu Di (Huang)	46,40	–
Zhi Gan Cao	46,44	–
Ren Dong Teng	46,70	–
Bai Shao Yao	46,81	–
Gou Qi Zi	47,04	–
Chi Shao (Yao)	47,28	–
Huang Qin	47,67	–
Hua Shi	48,06	–
Lian Zi	48,06	–
E Zhu	48,53	–
(Shi) Chang Pu	49,03	–
Cang Zhu	49,65	–
Ling Zhi	49,78	–
Xia Ku Cao	49,92	–

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.

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Sang Ye	G162H1043021	62993	40	beim Lieferant
PhytoComm	Sang Ye	G162H1043021	62994	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sang Ye*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sang Ye*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese 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
PhytoComm	Sang Ye	G162H1043021	62993†	20
PhytoComm	Sang Ye	G162H1043021	62994†	20

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	160	0	24 440
Typ B	1	80	0	12 396
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 % (> 99,9700 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	99,9952 % (> 99,9654 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
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 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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62461	62461	0,00	9,23
62462	62462	0,00	9,25
62993	62993	0,00	18,08
62994	62994	0,00	18,06

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Sang Zhi**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60091-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chuan Lian Zi	7,57	–
Tian Hua Fen	9,46	–
Mi Huan Jun	10,99	–
Jie Geng	12,35	–
Di Gu Pi	13,12	–
Gan Jiang	13,37	–
E Zhu	13,80	–
Mai Ya	13,87	–
Bai He	14,08	–
Lai Fu Zi	15,41	–
Sha Shen (Bei)	15,74	–
Chuan Mu Tong	15,85	–
Ji Li	18,00	–
Bai Zhu	18,29	–
Huang Qi	19,17	–
Zhi Gan Cao	20,87	–
Dang Gui	20,90	–
Qin Jiao	20,96	–
Zi Su Zi	21,52	–
(Shi) Chang Pu	23,00	–
Long Dan (Cao)	23,15	–
Cang Er Zi	23,61	–
Yan Hu Suo	23,98	–
Mang Xiao	24,79	–
Ban Zhi Lian	25,17	–
Gua Lou	25,19	–
Shan Yao	26,12	–
(Huai) Niu Xi	26,71	–
Chi Shao (Yao)	28,13	–
Jiang Huang	28,50	–
Mu Gua	29,72	–
Bai Zhi	30,09	–
Da Zao	30,67	–
Lian Zi	32,60	–
Bai Xian Pi	33,79	–
Lian Qiao	33,95	–
Chuan Niu Xi	34,01	–
Niu Bang Zi	34,14	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tu Fu Ling	34,28	–
Suan Zao Ren	35,11	–
Fu Ling	35,45	–
(Bai) Dou Kou	35,92	–
Bai Shao Yao	36,75	–
Wu Wei Zi	36,98	–
Yuan Zhi	37,21	–
Jin Yin Hua	37,26	–
Chai Hu	37,72	–
Sha Ren	38,48	–
Bing Lang	38,69	–
Ku Shen	39,35	–
Bo He	39,54	–
Zhi Ke	39,55	–
Qiang Huo	40,07	–
Pu Gong Ying	40,36	–
Rou Gui	40,44	–
Xiao Hui Xiang	40,90	–
Gou Teng	40,98	–
Chen Pi	41,01	–
Zi Hua Di Ding	41,52	–
Yi Yi Ren	41,82	–
Ye Jiao Teng	42,23	–
Fo Shou	42,34	–
He Huan Pi	42,54	–
Ren Dong Teng	42,62	–
Shen Qu	42,65	–
Huang Lian	43,32	–
Ji Xue Teng	44,14	–
Dan Dou Chi	44,31	–
Ce Bai Ye	44,64	–
Chuan Xiong	44,96	–
Zhe Bei Mu	45,09	–
Du Zhong	45,25	–
Yu Jin	45,38	–
Zhu Ling	45,42	–
Cang Zhu	45,65	–
Mao Dong Qing	45,78	–
Gan Cao	45,92	–
Jing Jie	46,56	–
Sheng Jiang	47,24	–
Fu Zi	48,32	–
Gu Sui Bu	49,12	–
Xiang Fu	49,87	–
San Qi	49,90	–
Ma Huang Gen	49,94	–

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.

Kalibrierproben

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	G164H1044821	62473	40	beim Lieferant
PhytoComm	Sang Zhi	G164H1044821	62474	40	beim Lieferant
PhytoComm	Sang Zhi	G164H1044921	62895	40	beim Lieferant
PhytoComm	Sang Zhi	G164H1044921	62896	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 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.

- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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	G164H1044821	62473†	20
PhytoComm	Sang Zhi	G164H1044821	62474†	20
PhytoComm	Sang Zhi	G164H1044921	62895†	20
PhytoComm	Sang Zhi	G164H1044921	62896†	20

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	24 440
Typ B	0	80	0	12 397
Typ C	5	0	0	852

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 % (> 99,9700 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9403 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,3981 % (> 98,8154 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62473	62473	0,00	9,52
62474	62474	0,00	9,35
62895	62895	0,00	8,15
62896	62896	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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Sha Ren**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60184-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Jiang Cao	7,97	–
Bo He	8,37	–
Qing Hao	9,54	–
Yu Jin	10,30	–
Chai Hu	10,30	–
Du Zhong	10,73	–
Dan Shen	11,85	–
Fu Zi	12,50	–
Dan Zhu Ye	12,59	–
Qiang Huo	12,69	–
Jiao Gu Lan	12,77	–
Huang Bai	12,81	–
Zi Hua Di Ding	12,85	–
Mao Dong Qing	13,64	–
Jing Jie	13,86	–
Huang Lian	14,77	–
Zhi Ke	14,82	–
Gu Sui Bu	14,95	–
Pu Gong Ying	14,97	–
Yin Chen Hao	15,94	–
Hou Po	16,64	–
Dan Dou Chi	16,98	–
Ye Jiao Teng	17,49	–
Tu Si Zi	17,72	–
Yin Yang Huo	17,76	–
Tu Fu Ling	18,46	–
He Shou Wu	18,49	–
Chen Pi	18,54	–
Fu Pen Zi	18,55	–
Hong Jing Tian	18,62	–
Ce Bai Ye	18,95	–
Shan Yao	19,21	–
Jiang Huang	19,26	–
Che Qian Zi	19,33	–
Qing Pi	19,61	–
Ze Lan	19,84	–
Bai Xian Pi	20,20	–
Bu Gu Zhi	20,22	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
(Bai) Dou Kou	20,74	–
Wu Zhu Yu	21,27	–
Sang Ye	21,49	–
Pi Pa Ye	21,50	–
Sang Bai Pi	22,39	–
Ling Zhi	22,43	–
Yan Hu Suo	22,55	–
Sang Ji Sheng	22,75	–
Ma Huang	22,90	–
Xi Xian Cao	23,48	–
Chuan Xiong	23,63	–
Guang Huo Xiang	23,76	–
Jin Yin Hua	23,88	–
Wu Wei Zi	24,09	–
Xuan Fu Hua	25,00	–
Ren Dong Teng	25,31	–
Ji Xue Teng	25,33	–
He Huan Pi	25,94	–
Di Gu Pi	26,47	–
Yi Mu Cao	26,85	–
Ji Li	27,27	–
Mang Xiao	27,51	–
Bai Hua She She Cao	27,84	–
Tian Hua Fen	28,25	–
Shen Qu	28,42	–
Lian Zi	28,69	–
Bai Shao Yao	28,79	–
Suan Zao Ren	29,01	–
Yu Xing Cao	30,67	–
Nü Zhen Zi	30,77	–
Gan Cao	31,08	–
Chuang Mu Xiang	31,83	–
Zhu Ling	32,04	–
(Fen) Bi Xie	32,29	–
Lian Qiao	32,34	–
Ren Shen	32,38	–
(Shi) Chang Pu	32,38	–
She Gan	32,74	–
Ban Lan Gen	32,97	–
Zhi Shi	33,34	–
Xiao Hui Xiang	33,50	–
Mu Zei	33,84	–
Jin Qian Cao	34,05	–
Lu Gen	34,40	–
Gou Teng	34,52	–
Wu Yao	34,82	–
Hong Hua	34,97	–
Gan Jiang	35,09	–
Zhe Bei Mu	35,10	–
Gou Qi Zi	36,58	–
Cang Zhu	36,70	–
Cang Er Zi	37,08	–
Wang Bu Liu Xing	37,12	–
Tao Ren	37,44	–
Sheng Jiang	37,69	–
E Zhu	37,81	–
Ban Zhi Lian	38,10	–
Xin Yi	38,45	–
Wu Mei	38,79	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yuan Zhi	38,93	–
Chi Shao (Yao)	39,46	–
Ge Gen	39,61	–
Jie Geng	39,86	–
Gua Lou	40,02	–
Mu Dan Pi	40,27	–
Zhi Gan Cao	40,53	–
Huo Ma Ren	41,47	–
Shan Yu Rou	41,70	–
Hu Zhang	41,97	–
Sha Shen (Bei)	42,13	–
Chuan Niu Xi	42,30	–
Xiang Fu	42,50	–
Tai Zi Shen	42,84	–
Huang Qin	43,32	–
Du Huo	43,64	–
Rou Gui	43,85	–
Niu Bang Zi	44,09	–
Ku Shen	44,39	–
Wu Jia Pi	44,43	–
Ma Huang Gen	44,61	–
Zi Su Zi	45,29	–
Dang Gui	46,53	–
Sang Zhi	47,39	–
Fu Ling	48,01	–
Xie Bai	48,54	–
Bai Zhi	49,23	–
Hua Shi	49,40	–
Mi Huan Jun	49,41	–
Yi Yi Ren	49,77	–
Han Lian Cao	50,64	–

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.

Kalibrierproben

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	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
PhytoComm	Sha Ren	G018HS179TH1	62957	40	beim Lieferant
PhytoComm	Sha Ren	G018HS179TH1	62958	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

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.

- 24 360 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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	G018H0939821	62401†	20
PhytoComm	Sha Ren	G018H0939821	62404†	20
PhytoComm	Sha Ren	G018H0939922	62763†	20
PhytoComm	Sha Ren	G018H0939922	62764†	20
PhytoComm	Sha Ren	G018HS179TH1	62957†	20
PhytoComm	Sha Ren	G018HS179TH1	62958†	20

- 12 357 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

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.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	24 360
Typ B	2	120	0	12 355
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 % (> 99,9699 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	99,9714 % (> 99,9415 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
Typ C	99,7674 % (> 99,1806 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62401	62401	0,00	19,26
62404	62404	0,00	20,60
62763	62763	0,00	12,89
62764	62764	0,00	12,59
62957	62957	0,00	8,37
62958	62958	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 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Sha Shen (Bei)**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60200-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Sha Shen (Bei)	2	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Sha Shen (Bei)* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tian Hua Fen	5,22	–
Chuan Lian Zi	7,54	–
Di Gu Pi	7,96	–
Ji Li	10,06	–
E Zhu	10,13	–
Sang Zhi	11,18	–
Yan Hu Suo	13,20	–
Gan Jiang	14,54	–
Bai He	15,17	–
Jie Geng	16,21	–
Jiang Huang	17,27	–
Lai Fu Zi	17,63	–
Zi Su Zi	18,11	–
Bai Zhu	18,20	–
(Bai) Dou Kou	18,28	–
Mi Huan Jun	19,51	–
Cang Er Zi	20,05	–
Mai Ya	21,21	–
Chuan Mu Tong	22,73	–
Sha Ren	23,46	–
Dang Gui	23,60	–
Long Dan (Cao)	23,71	–
Qin Jiao	24,38	–
Mang Xiao	24,48	–
Niu Bang Zi	24,83	–
(Huai) Niu Xi	25,29	–
Huang Qi	25,53	–
(Shi) Chang Pu	25,76	–
Zhi Gan Cao	25,92	–
Shan Yao	26,28	–
He Huan Pi	27,10	–
Gua Lou	28,31	–
Ban Zhi Lian	28,49	–
Chen Pi	31,88	–
Fu Ling	32,49	–
Lian Zi	32,65	–
Bai Xian Pi	33,42	–
Xiang Fu	33,52	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chi Shao (Yao)	34,64	–
Chuan Niu Xi	35,40	–
Bai Hua She She Cao	36,01	–
Huang Lian	36,30	–
Chai Hu	36,85	–
Ren Dong Teng	37,05	–
Bai Zhi	37,40	–
Xiao Hui Xiang	37,52	–
Wu Wei Zi	37,57	–
Yuan Zhi	37,87	–
Bo He	37,93	–
Du Huo	38,14	–
Rou Gui	38,35	–
Tu Fu Ling	38,48	–
Lian Qiao	38,59	–
Mu Gua	38,67	–
Qiang Huo	38,72	–
Ku Shen	38,82	–
Suan Zao Ren	39,09	–
Bai Shao Yao	39,29	–
Yi Yi Ren	39,29	–
Da Zao	40,35	–
Jin Yin Hua	40,57	–
Ye Jiao Teng	42,35	–
Zhu Ling	42,48	–
Pu Gong Ying	42,65	–
Chuan Xiong	42,75	–
Shan Yu Rou	42,79	–
Ce Bai Ye	42,87	–
Shen Qu	42,92	–
Zi Hua Di Ding	43,21	–
Du Zhong	43,67	–
Gou Teng	43,74	–
Dan Dou Chi	43,87	–
Zhi Ke	43,90	–
Fo Shou	44,45	–
Yu Jin	44,80	–
Xin Yi	45,10	–
San Qi	45,57	–
Ma Huang Gen	45,74	–
Sheng Jiang	46,12	–
Cang Zhu	46,33	–
Zhu Ru	46,39	–
Mao Dong Qing	47,31	–
Xi Xian Cao	47,45	–
Wu Yao	47,48	–
Ji Xue Teng	47,61	–
Wang Bu Liu Xing	48,06	–
Sang Ji Sheng	48,25	–
Gan Cao	48,67	–
Zhe Bei Mu	49,63	–
Hong Jing Tian	49,96	–
Pi Pa Ye	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.

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Sha Shen (Bei)	G117H0754921	62891	40	beim Lieferant
PhytoComm	Sha Shen (Bei)	G117H0754921	62892	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 120 Spektren von 3 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Sha Shen (Bei)*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 24 480 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 119 Spektren von 4 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
PhytoComm	Sha Shen (Bei)	G117H0754921	62891†	20
PhytoComm	Sha Shen (Bei)	G117H0754921	62892†	20

- 12 358 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	118	2	24 480
Typ B	0	117	2	12 358
Typ C	0	0	4	853

Die Substanz/Substanzgruppe *Sha Shen (Bei)* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9700 %)	98,3333 % (> 95,8333 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9402 %)	98,3193 % (> 95,7983 %)
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.)

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem 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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	7,96
62891	62891	0,00	5,40
62892	62892	0,00	5,22

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Shan Yao**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60207-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Pi Pa Ye	3,54	–
Fu Zi	4,49	–
Lian Qiao	4,73	–
Zhe Bei Mu	5,57	–
Ze Xie	6,55	–
Ling Zhi	7,47	–
Ren Dong Teng	7,90	–
Ji Li	7,93	–
Tian Hua Fen	8,20	–
Wu Wei Zi	9,52	–
Shen Qu	10,06	–
Mu Zei	10,13	–
Bai Zi Ren	10,14	–
Huo Ma Ren	10,21	–
Gua Lou	10,38	–
Chuan Xiong	10,84	–
Gu Sui Bu	11,41	–
Lian Zi	11,53	–
He Huan Pi	11,99	–
Hou Po	12,09	–
Jiao Gu Lan	12,17	–
Bai Shao Yao	12,93	–
Jin Yin Hua	12,96	–
Fu Pen Zi	13,24	–
Tai Zi Shen	13,33	–
Suan Zao Ren	13,64	–
Sheng Jiang	14,45	–
Cang Zhu	15,21	–
Fu Ling	15,25	–
Tu Fu Ling	15,40	–
Yuan Zhi	15,41	–
Chai Hu	15,78	–
Dan Dou Chi	15,86	–
Che Qian Zi	16,03	–
Yan Hu Suo	16,07	–
Ji Xue Teng	16,19	–
Chen Pi	16,37	–
Lai Fu Zi	16,37	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Guang Huo Xiang	16,69	–
Yu Jin	16,73	–
Dan Shen	16,78	–
Ce Bai Ye	17,09	–
She Gan	17,28	–
Lu Gen	17,30	–
Ban Lan Gen	17,36	–
San Qi	17,50	–
Di Gu Pi	18,42	–
Mao Dong Qing	18,42	–
Gui Zhi	18,66	–
Tao Ren	19,12	–
Zhu Ling	19,37	–
Cang Er Zi	19,53	–
Ye Jiao Teng	19,68	–
Bai Xian Pi	19,80	–
Gou Teng	20,02	–
Zhu Ru	20,08	–
Yu Zhu	20,12	–
Ren Shen	20,24	–
Yin Yang Huo	20,80	–
Shan Yu Rou	21,05	–
Xie Bai	21,13	–
Dang Gui	21,28	–
Jie Geng	21,67	–
Ku Shen	21,87	–
Ci Wu Jia	22,08	–
Gan Cao	22,53	–
Rou Gui	22,67	–
Dang Gui Wei	22,91	–
Qiang Huo	22,95	–
Zhi Gan Cao	23,34	–
Hong Jing Tian	23,37	–
Zhi Ke	23,60	–
(Fen) Bi Xie	24,06	–
Gou Qi Zi	24,80	–
Ban Xia (Jiang)	24,86	–
Ma Huang	25,22	–
Qing Pi	25,78	–
Yi Yi Ren	26,01	–
Fu Xiao Mai	26,02	–
Hong Hua	26,94	–
Sang Ye	27,80	–
Qing Hao	28,55	–
Zi Hua Di Ding	29,04	–
Zhi Mu	29,63	–
Huang Qin	29,77	–
Wu Mei	29,86	–
Ma Huang Gen	30,28	–
Chuang Mu Xiang	30,35	–
Fo Shou	31,50	–
Huang Lian	31,98	–
Du Zhong	32,22	–
Jing Jie	32,34	–
Mu Gua	32,76	–
Mang Xiao	33,10	–
Bo He	33,42	–
Sha Ren	35,71	–
Sang Zhi	36,56	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chi Shao (Yao)	37,15	–
Long Yan Rou	37,45	–
Huang Bai	37,51	–
Fu Shen	42,68	–
Xi Xian Cao	44,71	–
Bai Jiang Cao	47,55	–
Niu Bang Zi	47,79	–
Nü Zhen Zi	48,92	–

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.

Kalibrierproben

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 37 934 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.

- 24 360 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem †

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 12 357 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Shan Yao* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	3	239	1	24 357
Typ B	13	117	3	12 344
Typ C	3	4	0	850

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	99,9821 % (> 99,9671 %)	99,5833 % (> 98,3333 %)
Typ B	99,8500 % (> 99,8201 %)	97,5000 % (> 95,0000 %)
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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62331	62331	0,00	11,98
62332	62332	0,00	12,08
62447	62447	0,00	3,54
62448	62448	0,00	3,61
62523	62523	0,00	10,04
62524	62524	0,00	9,52

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Shan Yu Rou**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60226-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
(Shi) Chang Pu	6,88	–
Mu Gua	10,07	–
Yuan Zhi	12,45	–
Chen Pi	12,53	–
Wu Yao	13,15	–
Zhi Mu	13,55	–
Cang Zhu	13,84	–
Ren Shen	13,93	–
Jiao Gu Lan	15,32	–
Shan Yao	16,61	–
Bai Shao Yao	16,75	–
San Qi	16,96	–
Ku Shen	17,72	–
Pi Pa Ye	17,96	–
Jin Yin Hua	18,22	–
Chuan Lian Zi	18,50	–
Ju Hua	18,52	–
Lian Qiao	18,58	–
Gou Qi Zi	18,99	–
Mu Dan Pi	19,01	–
Dang Gui	19,60	–
Chuang Mu Xiang	19,96	–
Wu Wei Zi	20,10	–
Zhe Bei Mu	20,33	–
Xiang Fu	21,18	–
Bai Zi Ren	21,35	–
Xie Bai	21,59	–
Dang Gui Wei	21,79	–
Chuan Niu Xi	21,85	–
Jie Geng	21,92	–
Zhi Ke	22,56	–
Fang Feng	22,63	–
Sha Ren	23,14	–
Gua Lou	23,31	–
Suan Zao Ren	23,31	–
Hong Jing Tian	23,67	–
Di Gu Pi	24,59	–
He Huan Pi	24,77	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ji Li	24,93	–
Zhu Ru	25,09	–
Gan Cao	25,22	–
Gu Sui Bu	25,60	–
Tian Hua Fen	25,89	–
Fu Ling	26,10	–
Ren Dong Teng	26,70	–
Yu Zhu	26,97	–
Ye Jiao Teng	27,02	–
Jiang Huang	27,06	–
Xu Duan	27,42	–
Xiao Hui Xiang	27,66	–
Mang Xiao	27,87	–
Mao Dong Qing	27,88	–
Ba Ji Tian	28,00	–
Hou Po	28,15	–
Wu Zhu Yu	28,19	–
Mu Zei	28,38	–
Ling Zhi	28,89	–
Tu Fu Ling	29,51	–
Lai Fu Zi	29,75	–
Fu Zi	30,02	–
Yan Hu Suo	30,37	–
Huo Ma Ren	30,57	–
Chuan Xiong	30,83	–
Huang Qi	30,87	–
Tai Zi Shen	31,09	–
Bai Zhi	31,54	–
Sheng Jiang	31,74	–
Dan Shen	31,81	–
Lian Zi	31,94	–
Ban Lan Gen	32,10	–
Zhi Gan Cao	32,34	–
Du Huo	33,03	–
Yi Mu Cao	33,05	–
(Huai) Niu Xi	33,18	–
Sang Ji Sheng	33,20	–
Fo Shou	33,23	–
Dan Dou Chi	33,66	–
Huang Qin	33,68	–
Ji Xue Teng	34,12	–
Sang Zhi	34,60	–
Mai Men Dong	35,08	–
Lu Gen	35,20	–
Sang Bai Pi	35,22	–
Niu Bang Zi	35,58	–
Fu Xiao Mai	35,72	–
Yin Chen Hao	35,77	–
Long Yan Rou	35,87	–
(Bai) Dou Kou	35,94	–
Fu Pen Zi	35,95	–
Chi Shao (Yao)	36,01	–
Zi Su Zi	36,41	–
Tao Ren	36,55	–
Ci Wu Jia	36,59	–
Bai Hua She She Cao	36,84	–
Shen Qu	36,92	–
Ban Xia (Jiang)	36,93	–
He Shou Wu	37,07	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gui Zhi	38,18	–
Che Qian Zi	38,52	–
Gan Jiang	38,60	–
Qing Pi	38,67	–
Chai Hu	38,89	–
Yi Yi Ren	39,28	–
Hong Hua	39,43	–
Gou Teng	39,86	–
Ze Xie	39,96	–
E Zhu	40,00	–
Rou Gui	40,71	–
Bai Zhu	41,86	–
Cang Er Zi	42,10	–
Yin Yang Huo	42,37	–
Da Zao	42,59	–
Ge Gen	43,16	–
Zi Hua Di Ding	43,40	–
Qiang Huo	43,49	–
Bing Lang	43,74	–
Mi Huan Jun	44,19	–
Bai Xian Pi	44,36	–
Xin Yi	44,99	–
Tu Si Zi	45,26	–
Huang Lian	45,79	–
Ma Huang	45,94	–
Ce Bai Ye	46,80	–
Pu Gong Ying	46,86	–
Qin Jiao	47,51	–
Sang Ye	47,53	–
Zhu Ling	47,83	–
Nü Zhen Zi	48,08	–
Du Zhong	48,56	–
Yu Jin	49,06	–
Dan Zhu Ye	49,11	–
Bo He	49,28	–

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.

Kalibrierproben

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	G080HS027SK1	62571	40	beim Lieferant
PhytoComm	Shan Yu Rou	G080HS027SK1	62572	40	beim Lieferant
PhytoComm	Shan Yu Rou	G080H0333921	63015	40	beim Lieferant
PhytoComm	Shan Yu Rou	G080H0333921	63016	40	beim Lieferant

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 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.

- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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	G080HS027SK1	62571†	20
PhytoComm	Shan Yu Rou	G080HS027SK1	62572†	20
PhytoComm	Shan Yu Rou	G080H0333921	63015†	20
PhytoComm	Shan Yu Rou	G080H0333921	63016†	20

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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*.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 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	24 440
Typ B	0	79	1	12 397
Typ C	0	1	3	853

Die Substanz/Substanzgruppe *Shan Yu 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 % (> 99,9700 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9403 %)	98,7500 % (> 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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62571	62571	0,00	11,28
62572	62572	0,00	10,07
63015	63015	0,00	6,88
63016	63016	0,00	7,47

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**She Gan**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	10003577-2022-02-15
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

She Gan; Belamcandae rhizoma

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *She Gan* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
She Gan	1	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *She Gan* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *She Gan* 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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ren Dong Teng	3,79	–
Shen Qu	6,09	–
(Fen) Bi Xie	7,10	–
Dan Dou Chi	8,06	–
Bai Xian Pi	8,20	–
Gu Sui Bu	8,20	–
Lu Gen	8,56	–
Ce Bai Ye	8,95	–
Ling Zhi	8,98	–
Huo Ma Ren	9,59	–
Ye Jiao Teng	10,11	–
Zhu Ling	10,22	–
Guang Huo Xiang	10,28	–
Lian Zi	10,48	–
Mu Zei	10,66	–
He Huan Pi	10,88	–
Gou Teng	11,71	–
Chuan Xiong	11,85	–
Ji Xue Teng	11,97	–
Yu Jin	12,08	–
Yin Yang Huo	12,41	–
Dan Shen	12,41	–
Bai Shao Yao	13,09	–
Suan Zao Ren	13,11	–
Fu Ling	13,36	–
Pi Pa Ye	13,48	–
Shan Yao	13,70	–
Fu Pen Zi	13,80	–
Tu Fu Ling	14,26	–
Fu Zi	14,27	–
Yan Hu Suo	14,30	–
Rou Gui	14,46	–
Ji Li	14,66	–
Ma Huang Gen	14,81	–
Gui Zhi	15,23	–
Lian Qiao	15,45	–
Hou Po	15,57	–
Chai Hu	15,63	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tao Ren	16,01	–
Tian Hua Fen	16,22	–
Mao Dong Qing	16,46	–
Sheng Jiang	16,53	–
Zhe Bei Mu	17,27	–
Hong Jing Tian	17,30	–
Gan Cao	17,39	–
Tai Zi Shen	17,41	–
Gua Lou	17,50	–
Ma Huang	17,57	–
Che Qian Zi	17,91	–
Jin Yin Hua	18,35	–
Qiang Huo	19,70	–
Ban Lan Gen	19,89	–
Jing Jie	20,16	–
Yi Yi Ren	20,25	–
Ci Wu Jia	20,27	–
Jiao Gu Lan	20,79	–
Fo Shou	21,03	–
Bai Zi Ren	21,80	–
Ze Xie	22,00	–
Di Gu Pi	22,12	–
Chen Pi	22,72	–
Ban Xia (Jiang)	22,94	–
Zi Hua Di Ding	23,63	–
Cang Zhu	24,04	–
Yuan Zhi	24,15	–
Fu Xiao Mai	25,09	–
Zhi Ke	25,36	–
Yu Zhu	25,73	–
Lai Fu Zi	26,29	–
Sha Ren	26,90	–
Zhu Ru	26,99	–
Zhi Gan Cao	27,34	–
Ren Shen	28,15	–
Dang Gui Wei	29,32	–
Huang Lian	29,78	–
Bo He	29,92	–
Wu Wei Zi	30,20	–
Fu Shen	30,21	–
Jie Geng	30,42	–
Qing Pi	31,01	–
Dang Gui	31,10	–
Du Zhong	31,34	–
Chuang Mu Xiang	31,66	–
Gou Qi Zi	32,10	–
Mang Xiao	32,10	–
Huang Bai	32,39	–
San Qi	33,28	–
Huang Qin	33,50	–
Sang Zhi	35,98	–
Shan Yu Rou	38,63	–
Chi Shao (Yao)	38,96	–
Long Yan Rou	38,96	–
Xie Bai	40,22	–
Zhi Mu	40,54	–
Ku Shen	42,10	–
Bai Jiang Cao	44,11	–
Hong Hua	44,19	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Mu Gua	44,95	–
Qing Hao	47,00	–
Cang Er Zi	49,55	–
Bai Zhu	50,01	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *She Gan* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *She Gan* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	She Gan	G048HS235TL1	62923	40	beim Lieferant
PhytoComm	She Gan	G048HS235TL1	62924	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *She Gan*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *She Gan*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	She Gan	G048HS235TL1	62923†	20
PhytoComm	She Gan	G048HS235TL1	62924†	20

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *She Gan*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	She Gan	G048H1034422	1

- 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 *She Gan* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *She Gan* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	78	2	24 520
Typ B	1	39	1	12 436
Typ C	0	0	1	856

Die Substanz/Substanzgruppe *She Gan* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	97,5000 % (> 93,7500 %)
Typ B	99,9857 % (> 99,9560 %)	97,5000 % (> 90,0000 %)
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.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62923	62923	0,00	4,96
62924	62924	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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Shen Qu**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60020-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Huo Ma Ren	4,32	–
Mu Zei	5,55	–
Ren Dong Teng	6,31	–
Gu Sui Bu	6,69	–
He Huan Pi	7,23	–
Lian Zi	8,28	–
Ji Li	8,56	–
Tian Hua Fen	8,77	–
Shan Yao	8,88	–
Ling Zhi	8,98	–
Ze Xie	9,46	–
Pi Pa Ye	9,58	–
Tai Zi Shen	9,65	–
Bai Shao Yao	9,68	–
Zhe Bei Mu	10,31	–
Tao Ren	10,49	–
Lian Qiao	10,54	–
Suan Zao Ren	10,92	–
Sheng Jiang	11,00	–
Fu Zi	11,25	–
Lu Gen	11,34	–
Chuan Xiong	11,36	–
Bai Zi Ren	11,51	–
Gua Lou	11,80	–
Ji Xue Teng	12,01	–
Ye Jiao Teng	12,19	–
Fu Ling	12,24	–
Gou Teng	12,57	–
She Gan	13,54	–
Lai Fu Zi	13,77	–
Ci Wu Jia	13,85	–
Ce Bai Ye	13,88	–
Bai Xian Pi	13,98	–
Gui Zhi	13,98	–
Fu Pen Zi	14,53	–
Di Gu Pi	14,64	–
Yu Jin	14,84	–
Zhu Ling	15,48	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
(Fen) Bi Xie	16,02	–
Dan Dou Chi	16,32	–
Chen Pi	16,76	–
Dan Shen	16,82	–
Yan Hu Suo	17,28	–
Chai Hu	17,58	–
Tu Fu Ling	17,60	–
Jin Yin Hua	17,68	–
Hou Po	18,02	–
Yuan Zhi	18,37	–
Zhu Ru	18,41	–
Rou Gui	18,46	–
Che Qian Zi	18,67	–
Ban Xia (Jiang)	18,71	–
Jiao Gu Lan	18,75	–
Ban Lan Gen	18,95	–
Guang Huo Xiang	19,06	–
Mao Dong Qing	19,57	–
Yin Yang Huo	19,61	–
Yi Yi Ren	19,75	–
Ma Huang Gen	20,39	–
Fu Xiao Mai	20,41	–
Yu Zhu	20,90	–
Wu Wei Zi	21,05	–
Fo Shou	21,33	–
Cang Zhu	21,85	–
Hong Jing Tian	22,56	–
Dang Gui Wei	22,66	–
Gan Cao	23,55	–
San Qi	23,68	–
Jie Geng	24,20	–
Ma Huang	24,20	–
Ren Shen	24,74	–
Qiang Huo	24,84	–
Dang Gui	25,39	–
Zhi Ke	25,53	–
Zhi Gan Cao	30,43	–
Gou Qi Zi	30,71	–
Jing Jie	30,72	–
Shan Yu Rou	31,58	–
Cang Er Zi	31,60	–
Huang Qin	31,62	–
Zi Hua Di Ding	31,91	–
Zhi Mu	32,11	–
Fu Shen	32,71	–
Qing Pi	32,94	–
Chuang Mu Xiang	32,95	–
Mang Xiao	33,00	–
Ku Shen	33,55	–
Huang Lian	34,22	–
Xie Bai	34,43	–
Sha Ren	35,55	–
Mu Gua	35,83	–
Bo He	36,55	–
Du Zhong	36,59	–
Long Yan Rou	36,83	–
Sang Zhi	37,01	–
Chi Shao (Yao)	40,48	–
Huang Bai	40,56	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yi Mu Cao	46,59	–

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.

Kalibrierproben

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 37 934 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.
- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

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

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	G156H0935121	1
phytocomm	Shen Qu	g156h0935421	1
Phytocomm	Shen Qu	G156H0935521	1
PhytoComm	Shen Qu	G156H0935521	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	1	158	2	24 439
Typ B	6	79	1	12 391
Typ C	0	0	5	852

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem 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 *Shen Qu* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	99,9929 % (> 99,9778 %)	98,7500 % (> 96,8750 %)
Typ B	99,9143 % (> 99,8844 %)	98,7500 % (> 95,0000 %)
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 viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62459	62459	0,00	5,23
62460	62460	0,00	4,32
62467	62467	0,00	21,05
62468	62468	0,00	21,72

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Sheng Jiang**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60017-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ci Wu Jia	3,18	–
Di Gu Pi	4,05	–
Fu Xiao Mai	4,09	–
Gui Zhi	4,48	–
He Huan Pi	4,82	–
Yi Yi Ren	5,85	–
Tao Ren	5,98	–
Zhu Ru	6,15	–
Ban Xia (Jiang)	7,54	–
Lai Fu Zi	7,56	–
Fu Ling	7,58	–
Ji Li	9,07	–
Bai Zi Ren	9,21	–
Rou Gui	9,72	–
Lian Zi	10,15	–
Mu Zei	10,43	–
Gou Teng	10,75	–
Shen Qu	11,23	–
Bai Shao Yao	11,27	–
Tai Zi Shen	11,33	–
Zhe Bei Mu	11,72	–
Huo Ma Ren	12,17	–
Ling Zhi	12,83	–
Gu Sui Bu	15,11	–
Bai Xian Pi	15,24	–
Tian Hua Fen	15,65	–
Lu Gen	16,56	–
Ji Xue Teng	16,71	–
Ye Jiao Teng	16,82	–
Fo Shou	16,83	–
Gua Lou	16,99	–
Ma Huang Gen	17,36	–
Yuan Zhi	20,71	–
Ren Dong Teng	20,79	–
Shan Yao	21,10	–
Yu Jin	21,20	–
Zhu Ling	21,41	–
Ze Xie	21,70	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fu Shen	21,81	–
(Fen) Bi Xie	21,85	–
Pi Pa Ye	22,43	–
Tu Fu Ling	22,72	–
Chuan Xiong	22,75	–
Lian Qiao	23,06	–
Suan Zao Ren	23,71	–
Chen Pi	24,56	–
Yan Hu Suo	25,82	–
Ce Bai Ye	26,65	–
Jin Yin Hua	28,24	–
She Gan	28,42	–
Dan Shen	29,19	–
Dan Dou Chi	29,49	–
Fu Zi	30,36	–
Dang Gui Wei	30,71	–
Ren Shen	30,88	–
Jiao Gu Lan	30,90	–
Jie Geng	31,12	–
Fu Pen Zi	31,29	–
Cang Zhu	31,44	–
Mao Dong Qing	32,14	–
Chai Hu	32,51	–
Zhi Mu	32,51	–
Yin Yang Huo	32,82	–
Yu Zhu	33,12	–
San Qi	33,33	–
Shan Yu Rou	33,61	–
Mang Xiao	33,82	–
Dang Gui	34,32	–
Ban Lan Gen	34,59	–
Zhi Ke	34,87	–
Huang Qin	36,31	–
Hou Po	36,82	–
Che Qian Zi	38,13	–
Hong Jing Tian	38,66	–
Mu Gua	39,74	–
Ma Huang	40,62	–
Wu Wei Zi	40,66	–
Qiang Huo	41,04	–
Guang Huo Xiang	41,08	–
Gan Cao	41,09	–
Gou Qi Zi	42,56	–
Huang Lian	45,67	–
Long Yan Rou	46,03	–
Sang Zhi	46,34	–
Ku Shen	47,20	–
Jing Jie	48,55	–
Zi Hua Di Ding	49,85	–
Chuang Mu Xiang	50,07	–

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.

Kalibrierproben

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	G253HS085SK1	62549	40	beim Lieferant
PhytoComm	Sheng Jiang	G253HS085SK1	62550	40	beim Lieferant
PhytoComm	Sheng Jiang	G253HS085TH2	62807	40	beim Lieferant
PhytoComm	Sheng Jiang	G253HS085TH2	62808	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 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.

- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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	G253HS085SK1	62549†	20
PhytoComm	Sheng Jiang	G253HS085SK1	62550†	20
PhytoComm	Sheng Jiang	G253HS085TH2	62807†	20
PhytoComm	Sheng Jiang	G253HS085TH2	62808†	20

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	G253H0534321	1
Phytocomm	Sheng Jiang	G253H0534522	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	6	156	4	24 434
Typ B	26	71	9	12 371
Typ C	0	0	6	851

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	99,9655 % (> 99,9505 %)	97,5000 % (> 95,6250 %)
Typ B	99,7512 % (> 99,7213 %)	88,7500 % (> 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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62549	62549	0,00	4,20
62550	62550	0,00	4,05
62807	62807	0,00	3,80
62808	62808	0,00	3,18

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Shi Gao**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`50368-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Hua Shi	53,43	–

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.

Kalibrierproben

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 37 934 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.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	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 viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62561	62561	0,00	53,91
62562	62562	0,00	53,43

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Shu Di (Huang)**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60006-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
(Sheng) Di Huang	13,39	–
Mang Xiao	16,97	–
Yu Xing Cao	23,44	–
Guang Huo Xiang	28,22	–
Hua Shi	44,20	–
Xian Mao	44,52	–
Ding Xiang	47,16	–
Jue Ming Zi	47,70	–
Jing Jie	48,95	–

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.

Kalibrierproben

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)	G210H1601921	62989	40	beim Lieferant
PhytoComm	Shu Di (Huang)	G210H1601921	62990	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

- 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.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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)	G210H1601921	62989†	20
PhytoComm	Shu Di (Huang)	G210H1601921	62990†	20

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 15 Spektren von 6 *Apo-Ident*-Kunden aus 5 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Shu Di (Huang)*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 4 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Hedinger	Shu Di (Huang)	g210h1601221	4
PhytoComm	Shu Di (Huang)	G210H1601121	1
Phytocomm	Shu Di (Huang)	G210H1601221	1
Phytocomm	Shu Di (Huang)	G210H1601421	6
Phytocomm	Shu Di (Huang)	G210H1601521	3

- 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	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
Typ C	4	1	14	838

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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,6705 % (> 99,0828 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62989	62989	0,00	13,39
62990	62990	0,00	14,57

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 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Suan Zao Ren**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60059-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Suan Zao Ren	3	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Suan Zao Ren* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Lian Zi	5,47	–
Bai Xian Pi	8,29	–
Lian Qiao	8,44	–
She Gan	9,19	–
Lu Gen	10,53	–
Ren Dong Teng	11,32	–
Cang Zhu	11,42	–
Ji Li	11,48	–
He Huan Pi	11,69	–
Ling Zhi	11,70	–
Bai Zi Ren	12,00	–
Tu Fu Ling	12,21	–
Zhe Bei Mu	12,24	–
Jiao Gu Lan	12,28	–
Tao Ren	12,56	–
Ye Jiao Teng	12,62	–
Dan Dou Chi	12,87	–
Shen Qu	13,04	–
Shan Yao	13,26	–
Xie Bai	13,47	–
Mao Dong Qing	13,71	–
Gu Sui Bu	13,98	–
Bai Shao Yao	14,01	–
Gua Lou	14,02	–
San Qi	14,28	–
Rou Gui	14,44	–
Gou Teng	14,54	–
Chuan Xiong	14,89	–
Mu Zei	15,10	–
Huo Ma Ren	15,16	–
Guang Huo Xiang	15,32	–
Sheng Jiang	15,59	–
Yuan Zhi	15,90	–
Ji Xue Teng	16,40	–
Gui Zhi	16,41	–
Jin Yin Hua	16,47	–
Ce Bai Ye	16,47	–
Pi Pa Ye	16,88	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ku Shen	16,89	–
Chai Hu	17,16	–
Tai Zi Shen	17,18	–
Fu Ling	17,30	–
Chen Pi	17,46	–
(Fen) Bi Xie	17,91	–
Dan Shen	18,10	–
Fu Zi	18,28	–
Tian Hua Fen	18,62	–
Ci Wu Jia	18,70	–
Yu Jin	19,22	–
Cang Er Zi	19,34	–
Fu Pen Zi	19,50	–
Hong Jing Tian	19,84	–
Yu Zhu	19,87	–
Di Gu Pi	20,25	–
Wu Wei Zi	20,33	–
Ma Huang Gen	20,37	–
Ban Lan Gen	20,63	–
Ze Xie	21,10	–
Hou Po	21,21	–
Gan Cao	21,42	–
Fo Shou	21,52	–
Ma Huang	21,58	–
Zhu Ling	21,64	–
Yin Yang Huo	22,38	–
Gou Qi Zi	23,11	–
Zhi Ke	23,11	–
Chuang Mu Xiang	23,33	–
Yi Yi Ren	23,82	–
Zhu Ru	23,93	–
Shan Yu Rou	24,22	–
Dang Gui Wei	24,22	–
Che Qian Zi	25,47	–
Lai Fu Zi	25,63	–
Jing Jie	26,09	–
Ban Xia (Jiang)	26,31	–
E Zhu	26,43	–
Fu Xiao Mai	26,53	–
Qiang Huo	27,01	–
Mang Xiao	27,17	–
Ren Shen	27,27	–
Dang Gui	27,59	–
Yan Hu Suo	28,04	–
Jie Geng	29,03	–
Zi Hua Di Ding	29,03	–
Zhi Gan Cao	31,42	–
Zi Su Zi	31,96	–
Jiang Huang	32,64	–
Dong Gua Zi	32,79	–
Mu Gua	32,98	–
Zhi Mu	33,04	–
Bo He	33,88	–
Qing Pi	33,93	–
Fu Shen	33,95	–
Du Zhong	34,15	–
Gan Jiang	35,87	–
Sha Ren	36,04	–
Niu Bang Zi	36,26	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Huang Bai	36,27	–
Long Yan Rou	36,29	–
Sang Zhi	37,51	–
Huang Qin	37,63	–
Huang Lian	38,45	–
Sha Shen (Bei)	40,45	–
Hong Hua	40,86	–
Chi Shao (Yao)	41,32	–
Qing Hao	44,20	–
Chuan Lian Zi	44,93	–
Long Dan (Cao)	45,87	–
(Huai) Niu Xi	46,30	–
Bai Zhu	47,50	–
Sang Ye	49,13	–
(Bai) Dou Kou	49,47	–

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.

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Suan Zao Ren	G254HS310SV1	62809	40	beim Lieferant
PhytoComm	Suan Zao Ren	G254HS310SV1	62810	40	beim Lieferant
PhytoComm	Suan Zao Ren	G254H1418021	62987	40	beim Lieferant
PhytoComm	Suan Zao Ren	G254H1418021	62988	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Suan Zao Ren*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.
- 24 360 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Suan Zao Ren*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Suan Zao Ren	G254HS310SM1	62717†	20
PhytoComm	Suan Zao Ren	G254HS310SM1	62718†	20
PhytoComm	Suan Zao Ren	G254HS310SV1	62809†	20
PhytoComm	Suan Zao Ren	G254HS310SV1	62810†	20
PhytoComm	Suan Zao Ren	G254H1418021	62987†	20
PhytoComm	Suan Zao Ren	G254H1418021	62988†	20

- 12 357 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang C* aufgelistet.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Suan Zao Ren* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Suan Zao Ren* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	240	0	24 360
Typ B	0	118	2	12 357
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 % (> 99,9699 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9402 %)	98,3333 % (> 95,8333 %)
Typ C	99,8837 % (> 99,2977 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62717	62717	0,00	8,44
62718	62718	0,00	9,09
62809	62809	0,00	5,47
62810	62810	0,00	6,73
62987	62987	0,00	19,91
62988	62988	0,00	19,34

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Tai Zi Shen**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60114-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Shao Yao	5,48	–
Zhe Bei Mu	6,05	–
Shen Qu	6,42	–
Mu Zei	6,64	–
He Huan Pi	6,88	–
Gui Zhi	7,20	–
Ye Jiao Teng	7,78	–
Lai Fu Zi	7,84	–
Tian Hua Fen	7,97	–
Ban Xia (Jiang)	8,29	–
Sheng Jiang	8,47	–
Tao Ren	8,48	–
Huo Ma Ren	9,40	–
Ci Wu Jia	9,64	–
Ji Li	9,69	–
Rou Gui	10,01	–
Ji Xue Teng	10,33	–
Di Gu Pi	10,72	–
Gou Teng	10,76	–
Gua Lou	10,85	–
Fo Shou	11,04	–
Bai Zi Ren	11,69	–
Zhu Ru	12,35	–
Gu Sui Bu	12,37	–
Lu Gen	12,52	–
Pi Pa Ye	12,65	–
Lian Qiao	13,05	–
Ling Zhi	13,87	–
Jin Yin Hua	14,04	–
Ze Xie	14,07	–
Lian Zi	15,09	–
Fu Ling	15,99	–
Ren Dong Teng	16,26	–
Fu Xiao Mai	16,61	–
Shan Yao	16,99	–
Bai Xian Pi	17,33	–
Yuan Zhi	17,40	–
Fu Zi	17,66	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Chen Pi	17,73	–
Ma Huang Gen	18,15	–
Yan Hu Suo	18,26	–
Yi Yi Ren	18,27	–
Chuan Xiong	18,99	–
Fu Pen Zi	19,60	–
Dang Gui Wei	20,02	–
Yu Zhu	20,74	–
Dang Gui	20,79	–
Ban Lan Gen	21,04	–
(Fen) Bi Xie	21,08	–
Jie Geng	21,38	–
Yu Jin	21,94	–
Zhu Ling	22,10	–
Jiao Gu Lan	22,54	–
Tu Fu Ling	22,67	–
Ren Shen	22,70	–
Ce Bai Ye	22,75	–
Fu Shen	23,13	–
Hou Po	23,28	–
Suan Zao Ren	23,35	–
Zhi Mu	23,55	–
Zhi Ke	23,60	–
Ma Huang	23,69	–
Cang Zhu	23,76	–
Dan Shen	23,85	–
Yin Yang Huo	25,25	–
Huang Qin	25,72	–
Dan Dou Chi	26,01	–
San Qi	26,09	–
She Gan	27,96	–
Gou Qi Zi	28,04	–
Ku Shen	28,21	–
Che Qian Zi	28,28	–
Shan Yu Rou	28,49	–
Wu Wei Zi	28,67	–
Chai Hu	29,53	–
Guang Huo Xiang	29,95	–
Mao Dong Qing	30,23	–
Hong Jing Tian	31,43	–
Mu Gua	31,51	–
Mang Xiao	31,95	–
Long Yan Rou	32,40	–
Qiang Huo	32,71	–
Gan Cao	33,23	–
Huang Lian	38,66	–
Sang Zhi	38,89	–
Chuang Mu Xiang	41,36	–
Xie Bai	41,57	–
Zi Hua Di Ding	41,78	–
Qing Pi	41,92	–
Chi Shao (Yao)	42,22	–
Jing Jie	42,23	–
Sha Ren	45,00	–
Zhi Gan Cao	45,70	–
Du Zhong	47,22	–
Bo He	47,41	–

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.

Kalibrierproben

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 37 934 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.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tai Zi Shen*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Tai Zi Shen	G204H0446221	1
Phytocomm	Tai Zi Shen	G204H0446521	1

- 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	24 520
Typ B	4	40	0	12 433
Typ C	0	0	2	855

Die Substanz/Substanzgruppe *Tai Zi Shen* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	99,9543 % (> 99,9245 %)	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 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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62595	62595	0,00	6,09
62596	62596	0,00	5,48

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Tao Ren**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60454-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
He Huan Pi	3,66	–
Gui Zhi	5,80	–
Ci Wu Jia	5,88	–
Sheng Jiang	6,33	–
Lai Fu Zi	6,36	–
Mu Zei	7,92	–
Lian Zi	8,67	–
Rou Gui	9,21	–
Huo Ma Ren	9,66	–
Ling Zhi	10,00	–
Fu Xiao Mai	10,09	–
Bai Zi Ren	10,13	–
Bai Shao Yao	10,29	–
Gou Teng	10,77	–
Di Gu Pi	11,00	–
Tai Zi Shen	11,22	–
Ban Xia (Jiang)	11,39	–
Bai Xian Pi	11,72	–
Yi Yi Ren	11,92	–
Fu Ling	12,38	–
Ye Jiao Teng	12,39	–
Fo Shou	12,83	–
Ji Li	12,85	–
Gu Sui Bu	12,86	–
Zhu Ru	13,03	–
Shen Qu	13,65	–
Lu Gen	13,88	–
Ji Xue Teng	14,91	–
Zhe Bei Mu	15,12	–
Suan Zao Ren	15,94	–
Ze Xie	16,07	–
Gua Lou	16,10	–
Ma Huang Gen	16,75	–
Tu Fu Ling	17,72	–
Tian Hua Fen	17,98	–
Ren Dong Teng	18,14	–
Chuan Xiong	20,26	–
She Gan	20,37	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
(Fen) Bi Xie	20,53	–
Yuan Zhi	21,39	–
Zhu Ling	21,66	–
Yu Jin	21,67	–
Chen Pi	22,02	–
Pi Pa Ye	22,39	–
Shan Yao	22,82	–
Fu Shen	23,88	–
Lian Qiao	24,36	–
Ce Bai Ye	24,67	–
Jin Yin Hua	24,77	–
Dan Dou Chi	25,04	–
Dan Shen	27,45	–
Cang Zhu	28,22	–
Mao Dong Qing	28,66	–
Chai Hu	28,71	–
Yu Zhu	28,82	–
Jiao Gu Lan	29,27	–
Yan Hu Suo	29,44	–
Jie Geng	29,66	–
Fu Pen Zi	29,75	–
Ban Lan Gen	29,90	–
Dang Gui Wei	30,13	–
Fu Zi	30,14	–
San Qi	30,98	–
Hong Jing Tian	30,98	–
Guang Huo Xiang	31,12	–
Dang Gui	31,59	–
Zhi Ke	31,74	–
Yin Yang Huo	31,77	–
Zhi Mu	32,10	–
Mang Xiao	33,45	–
Ma Huang	34,71	–
Shan Yu Rou	34,85	–
Ren Shen	35,17	–
Hou Po	35,22	–
Gan Cao	36,73	–
Che Qian Zi	38,11	–
Qiang Huo	38,88	–
Mu Gua	39,38	–
Huang Qin	39,50	–
Wu Wei Zi	41,90	–
Chuang Mu Xiang	42,03	–
Jing Jie	42,26	–
Gou Qi Zi	44,16	–
Long Yan Rou	44,36	–
Zi Hua Di Ding	44,40	–
Sang Zhi	45,33	–
Huang Lian	46,17	–
Sha Ren	47,92	–
Ku Shen	48,32	–
Xie Bai	49,31	–

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.

Kalibrierproben

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 37 934 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.
- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	1	75	5	24 519
Typ B	1	32	8	12 436
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	99,9929 % (> 99,9779 %)	93,7500 % (> 90,0000 %)
Typ B	99,9964 % (> 99,9667 %)	80,0000 % (> 72,5000 %)
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 viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto 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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	3,66
62610	62610	0,00	3,86

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Tian Hua Fen**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60139-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Tian Hua Fen	3	0	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Tian Hua Fen* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Lai Fu Zi	5,23	–
Mu Zei	5,57	–
Tai Zi Shen	6,20	–
He Huan Pi	6,26	–
Zhe Bei Mu	7,03	–
Huo Ma Ren	8,14	–
Shen Qu	8,44	–
Lian Qiao	9,06	–
Bai Shao Yao	9,20	–
Pi Pa Ye	9,25	–
Bai Zi Ren	9,26	–
Ji Li	9,40	–
Sha Shen (Bei)	9,76	–
Gu Sui Bu	9,83	–
Fu Zi	10,12	–
Ze Xie	10,35	–
Shan Yao	10,88	–
Gua Lou	11,05	–
Ji Xue Teng	11,33	–
Gui Zhi	11,45	–
Sheng Jiang	11,65	–
Di Gu Pi	11,69	–
Tao Ren	11,92	–
Ren Dong Teng	11,99	–
Jin Yin Hua	12,09	–
Ling Zhi	12,19	–
Bai He	12,28	–
Sang Zhi	12,86	–
Ban Xia (Jiang)	13,04	–
Ye Jiao Teng	13,34	–
Lu Gen	13,86	–
Yan Hu Suo	13,99	–
Chuan Lian Zi	14,20	–
Lian Zi	14,36	–
Rou Gui	14,44	–
Fu Pen Zi	15,12	–
Gou Teng	15,51	–
Hou Po	15,92	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zhu Ru	16,07	–
Yuan Zhi	16,31	–
Gan Jiang	16,46	–
Ren Shen	16,63	–
Ci Wu Jia	16,84	–
Dang Gui	16,87	–
Ku Shen	17,47	–
Chuan Xiong	17,54	–
Jie Geng	17,95	–
Yu Jin	18,04	–
Ce Bai Ye	18,06	–
Zhu Ling	18,22	–
Chen Pi	18,29	–
Yi Yi Ren	18,34	–
Bai Xian Pi	18,50	–
Fu Ling	18,55	–
Fu Xiao Mai	18,68	–
Dang Gui Wei	18,70	–
Suan Zao Ren	18,72	–
Cang Zhu	18,99	–
Jiao Gu Lan	19,36	–
(Shi) Chang Pu	19,55	–
Ban Lan Gen	19,67	–
Che Qian Zi	19,72	–
Yu Zhu	20,26	–
Zhi Ke	20,33	–
Dan Shen	20,56	–
Dan Dou Chi	20,78	–
Huang Qin	20,78	–
Ma Huang	21,07	–
(Fen) Bi Xie	21,28	–
E Zhu	21,63	–
Chuan Mu Tong	21,63	–
San Qi	22,00	–
Zhi Mu	22,51	–
Yin Yang Huo	22,64	–
Fo Shou	23,07	–
She Gan	23,08	–
Cang Er Zi	23,26	–
Zi Su Zi	23,28	–
Wu Wei Zi	23,76	–
Guang Huo Xiang	23,94	–
Ma Huang Gen	24,03	–
Chai Hu	24,16	–
Gou Qi Zi	24,21	–
Shan Yu Rou	24,23	–
Mai Ya	24,36	–
Mi Huan Jun	25,00	–
Mao Dong Qing	25,59	–
Tu Fu Ling	25,60	–
Huang Qi	25,97	–
Gan Cao	26,79	–
Zhi Gan Cao	27,06	–
Bai Zhu	27,75	–
Qiang Huo	27,81	–
Hong Jing Tian	27,97	–
Mang Xiao	28,73	–
Qin Jiao	28,75	–
Jiang Huang	28,97	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Niu Bang Zi	29,45	–
(Huai) Niu Xi	29,56	–
(Bai) Dou Kou	30,70	–
Pu Gong Ying	31,09	–
Mu Gua	31,58	–
Ban Zhi Lian	32,40	–
Long Yan Rou	32,63	–
Long Dan (Cao)	32,72	–
Fu Shen	33,21	–
Xiao Hui Xiang	33,84	–
Qing Pi	33,93	–
Bo He	34,68	–
Huang Lian	34,78	–
Zi Hua Di Ding	36,30	–
Xie Bai	37,17	–
Chi Shao (Yao)	37,73	–
Chuang Mu Xiang	38,08	–
Jing Jie	38,65	–
Sha Ren	38,95	–
Bai Zhi	39,47	–
Du Zhong	39,87	–
Yi Mu Cao	41,04	–
Chuan Niu Xi	43,62	–
Huang Bai	45,70	–
Da Zao	46,32	–
Mai Men Dong	48,01	–
Xiang Fu	48,40	–
Sang Ye	49,16	–

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.

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Tian Hua Fen	G242HS040TK1	62799	40	beim Lieferant
PhytoComm	Tian Hua Fen	G242HS040TK1	62800	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tian Hua Fen*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 24 360 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *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
PhytoComm	Tian Hua Fen	G242HS040TK1	62799†	20
PhytoComm	Tian Hua Fen	G242HS040TK1	62800†	20

- 12 357 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Tian Hua Fen	G242H0417423	2
Phytocomm	Tian Hua Fen	G242H0417522	1
PhytoComm	Tian Hua Fen	G242H0417522	1
Phytocomm	Tian Hua Fen	h0417022	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	2	240	0	24 358
Typ B	6	119	1	12 351
Typ C	0	0	5	852

Die Substanz/Substanzgruppe *Tian Hua Fen* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	99,9905 % (> 99,9754 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	99,9547 % (> 99,9248 %)	99,1667 % (> 96,6667 %)
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 viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62315	62315	0,00	10,63
62316	62316	0,00	9,76
62633	62633	0,00	5,57
62634	62634	0,00	5,23
62799	62799	0,00	7,03
62800	62800	0,00	7,13

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Tu Fu Ling**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`50885-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Tu Fu Ling	3	0	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Tu Fu Ling* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ze Lan	5,41	–
Bai Xian Pi	5,56	–
Ye Jiao Teng	8,04	–
Xi Xian Cao	8,49	–
Chai Hu	9,14	–
Dan Dou Chi	9,62	–
Yin Chen Hao	11,72	–
Ji Xue Teng	12,95	–
Rou Gui	13,18	–
Mao Dong Qing	13,32	–
Pu Gong Ying	13,32	–
Ling Zhi	13,54	–
Du Zhong	13,55	–
Yin Yang Huo	14,62	–
Dan Shen	14,82	–
Lian Zi	14,92	–
Guang Huo Xiang	15,29	–
Fu Zi	15,48	–
Ren Dong Teng	16,50	–
Zhi Ke	17,40	–
Bai Jiang Cao	17,55	–
Sha Ren	17,73	–
Ce Bai Ye	17,74	–
Xin Yi	17,78	–
Huang Lian	17,98	–
(Fen) Bi Xie	18,51	–
Jiao Gu Lan	18,72	–
Shan Yao	19,11	–
Jing Jie	19,45	–
Yu Jin	19,66	–
Zhu Ling	19,89	–
Zi Hua Di Ding	19,94	–
Nü Zhen Zi	19,94	–
Gou Teng	19,95	–
Bai Shao Yao	20,18	–
Qiang Huo	20,19	–
Hou Po	20,54	–
Shen Qu	20,65	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Che Qian Zi	20,82	–
Fo Shou	21,14	–
Lu Gen	21,19	–
Jin Yin Hua	21,69	–
Ma Huang Gen	21,74	–
Bo He	21,83	–
Sang Ye	22,06	–
He Huan Pi	22,12	–
Zhi Shi	23,13	–
Huang Bai	23,35	–
Gan Cao	23,64	–
Huo Ma Ren	23,83	–
Bai Hua She She Cao	24,03	–
Ma Huang	24,15	–
Gu Sui Bu	24,54	–
Di Gu Pi	25,08	–
Fu Ling	25,18	–
Gui Zhi	25,20	–
Ji Li	25,27	–
Jiang Huang	25,36	–
Sheng Jiang	25,39	–
Yu Xing Cao	25,87	–
Yi Yi Ren	25,96	–
Ban Zhi Lian	26,28	–
Yan Hu Suo	26,73	–
Pi Pa Ye	27,62	–
She Gan	27,90	–
Gua Lou	28,56	–
Mang Xiao	28,73	–
Lian Qiao	28,97	–
Fu Pen Zi	29,01	–
Chuan Xiong	29,21	–
Chuang Mu Xiang	29,72	–
Cang Er Zi	30,45	–
Suan Zao Ren	30,73	–
Hu Zhang	30,75	–
Cang Zhu	30,93	–
Tao Ren	31,37	–
Fu Shen	32,32	–
Wu Wei Zi	32,62	–
Qing Pi	32,75	–
Wu Mei	32,98	–
Zhe Bei Mu	32,99	–
Tian Hua Fen	33,05	–
Mu Zei	33,10	–
Tai Zi Shen	33,21	–
Yuan Zhi	33,28	–
Sang Zhi	33,53	–
Hong Jing Tian	34,04	–
Ban Xia (Jiang)	34,21	–
Ci Wu Jia	34,99	–
Chi Shao (Yao)	34,99	–
Fu Xiao Mai	35,18	–
Gou Qi Zi	35,25	–
Wang Bu Liu Xing	35,79	–
Zhi Gan Cao	35,91	–
Jie Geng	36,38	–
Han Lian Cao	36,41	–
Qing Hao	36,82	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Xiang Fu	37,17	–
Ban Lan Gen	37,39	–
E Zhu	37,45	–
Zi Su Zi	37,96	–
Ren Shen	38,89	–
Chen Pi	39,15	–
Yi Mu Cao	39,37	–
Huang Qin	39,91	–
Bai Zhu	40,69	–
Zhu Ru	41,05	–
Yu Zhu	41,64	–
(Shi) Chang Pu	42,39	–
Dang Gui Wei	43,82	–
Niu Bang Zi	44,38	–
Bai Zi Ren	44,62	–
Hong Hua	44,76	–
(Bai) Dou Kou	45,18	–
Dang Gui	46,18	–
Sha Shen (Bei)	47,07	–
Mi Huan Jun	47,52	–
Long Yan Rou	47,72	–
Huang Qi	48,12	–
San Qi	48,95	–
Lai Fu Zi	49,88	–

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.

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Tu Fu Ling	G231HS009TP1	63033	40	beim Lieferant
PhytoComm	Tu Fu Ling	G231HS009TP1	63034	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tu Fu Ling*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

- 24 360 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tu Fu Ling*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Tu Fu Ling	G231HS009RK1	62427†	20
PhytoComm	Tu Fu Ling	G231HS009RK1	62428†	20
PhytoComm	Tu Fu Ling	G231HS009SK1	62641†	20
PhytoComm	Tu Fu Ling	G231HS009SK1	62642†	20
PhytoComm	Tu Fu Ling	G231HS009TP1	63033†	20
PhytoComm	Tu Fu Ling	G231HS009TP1	63034†	20

- 12 357 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

fortgesetzt auf folgender Seite

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Tu Fu Ling	G231H0325121	1
Phytocomm	Tu Fu Ling	G231H0325421	2
PhytoComm	Tu Fu Ling	G231H0325421	1
PhytoComm	Tu Fu Ling	G23H0325121	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	0	240	0	24 360
Typ B	0	117	3	12 357
Typ C	2	0	6	849

Die Substanz/Substanzgruppe *Tu Fu Ling* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9699 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9402 %)	97,5000 % (> 95,0000 %)
Typ C	99,4186 % (> 98,8315 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62427	62427	0,00	5,56
62428	62428	0,00	6,99
62641	62641	0,00	5,41
62642	62642	0,00	5,69
63033	63033	0,00	13,80
63034	63034	0,00	14,85

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 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Tu Si Zi**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60217-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Tu Si Zi	2	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Tu Si Zi* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bu Gu Zhi	14,64	–
Gu Sui Bu	22,32	–
Wu Yao	22,51	–
Yin Chen Hao	22,81	–
Mang Xiao	23,59	–
(Bai) Dou Kou	25,40	–
Yu Xing Cao	25,63	–
Sang Bai Pi	26,14	–
Sha Ren	28,09	–
He Huan Pi	28,49	–
Sang Ji Sheng	31,21	–
Dan Zhu Ye	31,60	–
E Zhu	34,99	–
Jiang Huang	35,62	–
Ji Li	36,33	–
(Sheng) Di Huang	39,15	–
He Shou Wu	41,55	–
Xuan Fu Hua	42,80	–
(Shi) Chang Pu	44,46	–
Jing Jie	44,86	–
Shan Yao	46,12	–
Hua Shi	47,34	–
Wu Zhu Yu	48,99	–
Wu Jia Pi	49,69	–
Chen Pi	50,90	–

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.

Kalibrierproben

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:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

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
PhytoComm	Tu Si Zi	G086H1243924	62935	40	beim Lieferant
PhytoComm	Tu Si Zi	G086H1243924	62936	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Tu Si Zi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 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
PhytoComm	Tu Si Zi	G086H1243924	62935†	20
PhytoComm	Tu Si Zi	G086H1243924	62936†	20

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 5 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Tu Si Zi*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Tu Si Zi	`G086H1243521`	3
PhytoComm	Tu Si Zi	`G086H1243521`	1
Phytocomm	Tu Si Zi	`h1243022`	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	160	0	24 440
Typ B	0	80	0	12 397
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 % (> 99,9700 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9403 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
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 viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62521	62521	0,00	24,46
62522	62522	0,00	24,19
62935	62935	0,00	14,64
62936	62936	0,00	15,50

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 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Wang Bu Liu Xing**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`50390-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Wang Bu Liu Xing	1	0	4

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Wang Bu Liu Xing* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Cang Er Zi	23,98	–
Mang Xiao	25,70	–
E Zhu	26,55	–
He Huan Pi	26,62	–
Jiang Huang	26,89	–
Zi Su Zi	29,68	–
Sha Ren	30,35	–
Ji Li	31,10	–
Shan Yao	32,21	–
Niu Bang Zi	33,38	–
Qiang Huo	36,26	–
Suan Zao Ren	36,94	–
(Bai) Dou Kou	37,49	–
Yan Hu Suo	37,79	–
Ze Lan	37,86	–
Huang Lian	38,03	–
Gan Jiang	38,34	–
Du Zhong	38,47	–
Chen Pi	38,66	–
Bai Hua She She Cao	38,93	–
Yi Mu Cao	39,26	–
Wu Mei	40,45	–
Mao Dong Qing	41,95	–
Xin Yi	42,22	–
Nü Zhen Zi	42,81	–
Yin Chen Hao	43,07	–
Sha Shen (Bei)	43,20	–
Dan Dou Chi	43,81	–
Xiang Fu	45,29	–
Xia Ku Cao	45,39	–
Xi Xian Cao	45,83	–
Bo He	46,89	–
Zhi Ke	47,12	–
Hu Zhang	47,15	–
Sang Zhi	48,25	–
Che Qian Zi	48,57	–
Bai Xian Pi	49,20	–
Di Gu Pi	50,13	–

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

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.

Kalibrierproben

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	G281H0456921	62731	40	beim Lieferant
PhytoComm	Wang Bu Liu Xing	G281H0456921	62732	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wang Bu Liu Xing*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *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	G281H0456921	62731†	20
PhytoComm	Wang Bu Liu Xing	G281H0456921	62732†	20

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	G281H0456221	1
PhytoComm	Wang Bu Liu Xing	G281H0456322	1
Phytocomm	Wang Bu Liu Xing	G281H0456521	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	80	0	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62731	62731	0,00	25,00
62732	62732	0,00	23,98

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 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Wu Jia Pi**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`10002259-2022-02-15`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Wu Jia Pi; Acanthopanacis cortex; Acanthopanacis cortex radicis

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wu Jia Pi* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dan Zhu Ye	15,56	–
Yu Xing Cao	19,05	–
Jing Jie	19,65	–
Xian Mao	22,01	–
Mang Xiao	22,95	–
Sang Ye	24,53	–
Sang Ji Sheng	25,07	–
Du Zhong	26,63	–
Ding Xiang	28,03	–
(Sheng) Di Huang	32,76	–
Yin Chen Hao	32,95	–
Bu Gu Zhi	33,80	–
Ge Gen	35,88	–
Jin Qian Cao	35,88	–
Xuan Shen	41,30	–
Sha Ren	43,98	–
He Shou Wu	47,58	–
Hua Shi	47,86	–
Nü Zhen Zi	49,65	–
Zhi Shi	50,46	–

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.

Kalibrierproben

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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 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.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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*.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 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	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	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 viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62757	62757	0,00	15,84
62758	62758	0,00	15,56

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 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Wu Mei**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60021-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sang Ye	14,91	–
Shan Yao	17,71	–
Qing Pi	18,49	–
Huang Bai	23,42	–
Mang Xiao	24,29	–
Qing Hao	24,98	–
Huang Lian	25,26	–
Cang Er Zi	26,63	–
Wu Wei Zi	27,14	–
Qiang Huo	27,88	–
Xi Xian Cao	28,40	–
Du Zhong	29,00	–
Zi Hua Di Ding	30,60	–
Ze Lan	30,63	–
Jin Yin Hua	30,72	–
Mao Dong Qing	30,85	–
Jiao Gu Lan	31,30	–
Pu Gong Ying	31,62	–
Nü Zhen Zi	32,78	–
Hou Po	32,79	–
Xin Yi	33,14	–
Hong Hua	33,35	–
Jiang Huang	33,44	–
Sha Ren	33,75	–
Tu Fu Ling	33,98	–
Zhi Shi	34,08	–
Yin Chen Hao	34,92	–
Hong Jing Tian	35,54	–
Bai Jiang Cao	35,67	–
Niu Bang Zi	35,76	–
Yi Mu Cao	36,48	–
Gan Cao	37,19	–
Jing Jie	37,88	–
Dan Dou Chi	37,96	–
Lian Qiao	38,55	–
Yin Yang Huo	39,02	–
Zhi Ke	40,04	–
Fu Zi	40,29	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bo He	40,43	–
Guang Huo Xiang	40,90	–
Dan Shen	42,21	–
Shen Qu	42,82	–
Ma Huang	43,39	–
Wang Bu Liu Xing	44,56	–
Shan Yu Rou	45,39	–
Ye Jiao Teng	45,40	–
Chai Hu	45,53	–
He Huan Pi	45,65	–
Gua Lou	46,62	–
Ce Bai Ye	46,85	–
Hua Shi	46,88	–
Xie Bai	47,67	–
Hu Zhang	47,78	–
Zi Su Zi	48,67	–
Zhe Bei Mu	48,75	–
Jie Geng	49,20	–
Ku Shen	49,26	–
Yu Xing Cao	50,33	–

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.

Kalibrierproben

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 37 934 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.

- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Wu Mei*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Wu Mei	G167H1026221	1
Phytocomm	Wu Mei	G167H1026421	1

- 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.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

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	24 440
Typ B	0	80	0	12 397
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 % (> 99,9700 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9403 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
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 viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62477	62477	0,00	24,34
62478	62478	0,00	24,29
62715	62715	0,00	16,45
62716	62716	0,00	14,91

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 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Wu Wei Zi**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60001-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Jin Yin Hua	10,76	–
Jiao Gu Lan	12,21	–
Shan Yao	13,52	–
Zhi Ke	15,45	–
Ku Shen	15,53	–
Suan Zao Ren	16,05	–
Lian Qiao	18,08	–
Cang Zhu	18,94	–
Shan Yu Rou	20,65	–
Xie Bai	21,30	–
Yan Hu Suo	22,34	–
San Qi	23,66	–
Chuan Xiong	24,20	–
Dan Shen	25,93	–
Zhe Bei Mu	26,34	–
Ling Zhi	26,90	–
Wu Mei	26,95	–
Hou Po	28,83	–
Qing Pi	29,08	–
Fu Zi	29,29	–
Mao Dong Qing	29,63	–
Zi Hua Di Ding	29,63	–
Shen Qu	30,32	–
Bai Zi Ren	30,59	–
Qing Hao	30,65	–
Gou Qi Zi	30,86	–
Cang Er Zi	30,93	–
Ji Li	30,99	–
Ze Xie	31,18	–
Pi Pa Ye	31,26	–
He Huan Pi	31,33	–
Jie Geng	31,81	–
Di Gu Pi	32,04	–
Sang Ye	32,47	–
Dan Dou Chi	32,63	–
Zhi Gan Cao	32,90	–
Tai Zi Shen	33,11	–
Mang Xiao	33,14	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Guang Huo Xiang	33,15	–
Du Zhong	33,17	–
Huang Bai	33,38	–
Gua Lou	33,40	–
Ye Jiao Teng	33,42	–
Yu Zhu	34,12	–
Fu Pen Zi	34,37	–
Chen Pi	34,41	–
Zhu Ru	34,73	–
Tian Hua Fen	35,80	–
Hong Hua	35,87	–
She Gan	36,24	–
Dang Gui	36,51	–
Tao Ren	36,66	–
Qiang Huo	36,74	–
Ren Dong Teng	37,01	–
Yin Yang Huo	37,20	–
Chai Hu	37,23	–
Lai Fu Zi	37,75	–
Huo Ma Ren	37,84	–
Gan Cao	37,87	–
Huang Lian	38,12	–
Ce Bai Ye	38,42	–
Che Qian Zi	38,46	–
Sheng Jiang	38,48	–
Chi Shao (Yao)	38,55	–
Bai Shao Yao	38,91	–
Mu Gua	39,53	–
Yi Mu Cao	39,54	–
Ren Shen	39,65	–
Lian Zi	39,94	–
Mu Zei	40,06	–
Lu Gen	40,33	–
Chuang Mu Xiang	40,73	–
Yuan Zhi	41,26	–
Ban Lan Gen	41,38	–
Gu Sui Bu	41,57	–
Yi Yi Ren	41,73	–
Huang Qin	41,94	–
Bo He	43,39	–
Ji Xue Teng	44,05	–
Bai Xian Pi	44,33	–
Zhu Ling	45,23	–
Jiang Huang	45,35	–
Fu Ling	45,46	–
Xi Xian Cao	45,79	–
Rou Gui	46,67	–
Jing Jie	47,05	–
Sha Ren	47,16	–
Dang Gui Wei	47,31	–
Nü Zhen Zi	47,42	–
Zhi Mu	47,61	–
Ma Huang	48,74	–
Gui Zhi	48,86	–
Sang Zhi	49,05	–
Gou Teng	49,15	–
Yu Jin	49,79	–

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.

Kalibrierproben

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	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
PhytoComm	Wu Wei Zi	G220HS048TK1	62783	40	beim Lieferant
PhytoComm	Wu Wei Zi	G220HS048TK1	62784	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 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.
- 24 360 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
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
PhytoComm	Wu Wei Zi	G220HS048TK1	62783†	20
PhytoComm	Wu Wei Zi	G220HS048TK1	62784†	20

- 12 357 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	24 360
Typ B	0	120	0	12 357
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 % (> 99,9699 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9402 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62551	62551	0,00	11,85
62552	62552	0,00	10,76
62705	62705	0,00	27,69
62706	62706	0,00	26,78
62783	62783	0,00	30,32
62784	62784	0,00	30,57

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Wu Yao**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60040-2022-02-15`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Wu Yao; Linderae radix

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Wu Yao* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Wu Yao	1	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Wu Yao* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
(Shi) Chang Pu	11,83	–
Chen Pi	13,42	–
He Huan Pi	15,54	–
Ji Li	17,10	–
Jiang Huang	17,33	–
Sha Ren	19,00	–
Shan Yu Rou	20,20	–
Gu Sui Bu	20,71	–
Mu Dan Pi	20,87	–
Chuan Lian Zi	22,10	–
(Bai) Dou Kou	22,29	–
Ju Hua	25,21	–
Yin Chen Hao	25,48	–
Dang Gui	27,29	–
Mang Xiao	27,42	–
Yan Hu Suo	27,61	–
Hong Jing Tian	27,77	–
Sang Ji Sheng	28,25	–
He Shou Wu	29,17	–
Yi Mu Cao	29,84	–
Xiang Fu	30,25	–
Shan Yao	30,57	–
Xiao Hui Xiang	30,60	–
Di Gu Pi	30,73	–
Ba Ji Tian	31,25	–
Sang Bai Pi	31,50	–
Wu Zhu Yu	31,83	–
E Zhu	32,98	–
Tu Si Zi	33,35	–
Fang Feng	34,07	–
Chuan Niu Xi	34,09	–
Niu Bang Zi	36,59	–
Xu Duan	37,13	–
Huang Qi	37,29	–
Bu Gu Zhi	38,76	–
Bai Hua She She Cao	38,79	–
(Huai) Niu Xi	39,06	–
Gua Lou	39,31	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sang Zhi	39,35	–
Zi Su Zi	39,53	–
Dan Zhu Ye	39,68	–
Ku Shen	40,12	–
Zhi Gan Cao	40,53	–
Zhi Ke	40,78	–
Gan Jiang	40,98	–
Ge Gen	41,19	–
Tian Hua Fen	41,26	–
Bai Zhi	41,92	–
Xin Yi	41,97	–
Du Huo	42,18	–
Huang Lian	42,41	–
Hu Zhang	43,66	–
Lai Fu Zi	44,17	–
Cang Er Zi	45,26	–
Suan Zao Ren	45,96	–
Wang Bu Liu Xing	46,78	–
Ze Lan	47,53	–
Nü Zhen Zi	47,79	–
Da Zao	48,19	–
Jie Geng	49,82	–

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.

Kalibrierproben

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	`G140H1025921`	`62741`	40	beim Lieferant
PhytoComm	Wu Yao	`G140H1025921`	`62742`	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wu Yao*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Wu Yao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese 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	G140H1025921	62741†	20
PhytoComm	Wu Yao	G140H1025921	62742†	20

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	G140H1025221	2
Phytocomm	Wu Yao	G140H1025521	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.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *Wu Yao* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Wu Yao* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
Typ C	0	0	6	851

Die Substanz/Substanzgruppe *Wu Yao* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	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 viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62741	62741	0,00	11,84
62742	62742	0,00	11,83

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 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Wu Zhu Yu**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	10002260-2022-02-15
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
(Shi) Chang Pu	19,45	–
Xiao Hui Xiang	19,71	–
Yi Mu Cao	21,86	–
Nü Zhen Zi	22,63	–
Ju Hua	23,63	–
Gu Sui Bu	24,12	–
Sang Ji Sheng	24,95	–
Sang Bai Pi	25,97	–
Sha Ren	26,44	–
Mang Xiao	26,69	–
Shan Yu Rou	27,43	–
Ku Shen	27,49	–
Dan Zhu Ye	27,50	–
Fang Feng	29,07	–
Xu Duan	30,45	–
Yin Chen Hao	30,59	–
Xiang Fu	30,64	–
Hong Jing Tian	31,12	–
Chen Pi	31,19	–
Lian Qiao	32,08	–
He Huan Pi	34,76	–
Wu Yao	36,86	–
Cang Er Zi	37,27	–
Bai Hua She She Cao	38,24	–
Dang Gui	39,13	–
Mu Dan Pi	40,31	–
Jing Jie	40,31	–
Di Gu Pi	40,66	–
Sang Ye	41,85	–
He Shou Wu	43,08	–
Jiang Huang	43,48	–
Gou Teng	43,48	–
Gua Lou	44,16	–
Rou Cong Rong	44,63	–
Shan Yao	46,04	–
Bai Zhi	46,12	–
(Bai) Dou Kou	46,19	–
Ge Gen	46,78	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yan Hu Suo	46,84	–
Niu Bang Zi	46,96	–
Xuan Fu Hua	47,46	–
Pu Gong Ying	48,01	–
Tu Si Zi	49,25	–
Han Lian Cao	49,77	–
Xin Yi	50,37	–

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.

Kalibrierproben

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 37 934 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.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
Typ C	2	1	1	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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Die Substanz/Substanzgruppe *Wu Zhu Yu* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	99,4419 % (> 98,8569 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62781	62781	0,00	19,45
62782	62782	0,00	19,71

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Xi Xian Cao**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60103-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Xi Xian Cao	2	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Xi Xian Cao* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ze Lan	4,83	–
Tu Fu Ling	7,64	–
Yin Chen Hao	7,78	–
Xin Yi	9,31	–
Huang Lian	13,25	–
Yu Xing Cao	14,13	–
Pu Gong Ying	14,57	–
Nü Zhen Zi	15,88	–
Bai Hua She She Cao	16,56	–
Shan Yao	18,39	–
Du Zhong	19,07	–
Sang Ye	19,36	–
Yu Jin	20,17	–
Hu Zhang	21,39	–
Jiang Huang	21,72	–
Sha Ren	22,29	–
Zhi Ke	23,34	–
Qiang Huo	23,42	–
Zhi Shi	23,84	–
Bai Jiang Cao	24,29	–
Fu Zi	24,47	–
Han Lian Cao	25,85	–
Jiao Gu Lan	25,87	–
Dan Shen	27,89	–
Wu Mei	28,38	–
Hou Po	28,68	–
Mao Dong Qing	28,79	–
Bo He	28,91	–
Mang Xiao	29,31	–
Che Qian Zi	30,78	–
Bai Xian Pi	30,98	–
Cang Er Zi	31,99	–
Qing Pi	32,24	–
Ling Zhi	32,39	–
Yin Yang Huo	32,53	–
Chai Hu	32,89	–
Xiang Fu	32,92	–
Zi Hua Di Ding	33,72	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Wang Bu Liu Xing	33,88	–
Ye Jiao Teng	33,90	–
Yan Hu Suo	33,99	–
Huang Bai	34,34	–
Dan Dou Chi	34,84	–
Hong Jing Tian	35,23	–
He Huan Pi	35,75	–
Di Gu Pi	36,21	–
Ce Bai Ye	36,85	–
Wu Wei Zi	37,32	–
Jin Yin Hua	37,63	–
Yi Mu Cao	37,83	–
E Zhu	39,56	–
Fu Pen Zi	40,07	–
Zi Su Zi	40,20	–
Xia Ku Cao	40,38	–
Qing Hao	40,91	–
Chuang Mu Xiang	40,96	–
Lian Zi	41,14	–
Pi Pa Ye	41,14	–
Ma Huang	41,78	–
Ji Li	42,14	–
Jing Jie	43,53	–
(Shi) Chang Pu	45,40	–
Lian Qiao	45,85	–
Ren Dong Teng	46,06	–
Chuan Xiong	46,27	–
Suan Zao Ren	46,41	–
Gua Lou	46,41	–
Sang Ji Sheng	46,47	–
Niu Bang Zi	47,17	–
Bai Shao Yao	47,52	–
(Bai) Dou Kou	47,58	–
Ji Xue Teng	48,67	–

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.

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Xi Xian Cao	G229HS309SQ1	62791	40	beim Lieferant
PhytoComm	Xi Xian Cao	G229HS309SQ1	62792	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xi Xian Cao*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xi 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
PhytoComm	Xi Xian Cao	G229HS309SQ1	62791†	20
PhytoComm	Xi Xian Cao	G229HS309SQ1	62792†	20

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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*.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

- 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	G229H1431321	1
PhytoComm	Xi Xian Cao	G229H1431521	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	160	0	24 440
Typ B	0	79	1	12 397
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 % (> 99,9700 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9403 %)	98,7500 % (> 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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	7,78
62556	62556	0,00	7,65
62791	62791	0,00	4,83
62792	62792	0,00	5,75

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Xia Ku Cao**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60080-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zhi Shi	7,05	–
Xin Yi	16,27	–
Hu Zhang	19,96	–
Bai Hua She She Cao	22,28	–
Han Lian Cao	23,46	–
Mang Xiao	25,93	–
Sang Ye	26,43	–
Yi Mu Cao	27,03	–
Xi Xian Cao	36,07	–
Yu Xing Cao	38,30	–
Sang Ji Sheng	38,33	–
He Shou Wu	39,38	–
Huang Lian	39,81	–
Gu Sui Bu	40,87	–
He Huan Pi	41,05	–
Sha Ren	41,82	–
Xuan Fu Hua	41,90	–
Gou Teng	42,21	–
Jiang Huang	42,26	–
Xuan Shen	43,78	–
Nü Zhen Zi	44,15	–
Sang Bai Pi	44,39	–
Bu Gu Zhi	44,97	–
Jing Jie	47,33	–
Dan Zhu Ye	47,79	–
Pu Gong Ying	47,82	–
Rou Cong Rong	48,99	–
Ze Lan	49,06	–
Shan Yao	49,96	–

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Kalibrierproben

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 37 934 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.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	G202H1064221	2
Phytocomm	Xia Ku Cao	G202H1064421	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 *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	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	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 viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62283	62283	0,00	7,10
62284	62284	0,00	7,05

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 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Xian Mao**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60316-2022-02-15`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Xian Mao; Curculiginis orchioidis rhizoma

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Xian Mao* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Xian Mao	1	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Xian Mao* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Xian Mao* 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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Wu Jia Pi	8,05	–
Yu Xing Cao	9,97	–
(Sheng) Di Huang	15,11	–
Dan Zhu Ye	17,24	–
Mang Xiao	22,42	–
Jing Jie	26,43	–
Ding Xiang	28,89	–
Sang Ji Sheng	29,92	–
Sang Ye	30,01	–
Shu Di (Huang)	34,60	–
Bu Gu Zhi	37,39	–
Ge Gen	38,60	–
Du Zhong	43,38	–
Hua Shi	46,64	–
Jin Qian Cao	48,39	–
Yin Chen Hao	49,89	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Xian Mao* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Xian Mao* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Xian Mao	G304H0549021	62985	40	beim Lieferant
PhytoComm	Xian Mao	G304H0549021	62986	40	beim Lieferant

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xian Mao*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Mao*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese 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 Mao	G304H0549021	62985†	20
PhytoComm	Xian Mao	G304H0549021	62986†	20

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 4 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 2 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Xian Mao*.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

- 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 Mao	G304H0549321	2
Phytocomm	Xian Mao	G304H0549521	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 *Xian Mao* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Xian Mao* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu 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	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
Typ C	0	0	4	853

Die Substanz/Substanzgruppe *Xian Mao* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	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 viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62985	62985	0,00	8,05
62986	62986	0,00	8,96

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Xiang Fu**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60185-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yi Mu Cao	14,47	–
Gua Lou	16,40	–
Zi Su Zi	16,98	–
Niu Bang Zi	18,50	–
Wu Yao	18,77	–
(Shi) Chang Pu	19,34	–
Cang Er Zi	19,94	–
Di Gu Pi	20,56	–
Shan Yao	21,31	–
Jiang Huang	21,40	–
Xiao Hui Xiang	21,91	–
Yan Hu Suo	22,16	–
Ku Shen	23,11	–
Gu Sui Bu	23,67	–
Sha Ren	23,80	–
Zhi Gan Cao	23,97	–
Tian Hua Fen	24,34	–
Lian Qiao	24,66	–
Ju Hua	24,66	–
(Huai) Niu Xi	24,69	–
Xin Yi	25,15	–
Bai Hua She She Cao	25,15	–
Pu Gong Ying	25,80	–
Chuan Lian Zi	25,86	–
Chen Pi	26,05	–
Bai Zhi	26,13	–
Huang Qi	26,56	–
Chuan Niu Xi	26,75	–
(Bai) Dou Kou	26,88	–
Chi Shao (Yao)	27,01	–
Zhi Ke	27,31	–
Shan Yu Rou	27,48	–
Dang Gui	27,54	–
Sang Ye	27,94	–
Mang Xiao	28,00	–
Xu Duan	28,28	–
Jie Geng	28,35	–
Wu Wei Zi	28,78	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ze Lan	29,28	–
Ji Li	29,56	–
Yuan Zhi	29,73	–
Bo He	30,99	–
Sang Zhi	31,42	–
Xi Xian Cao	32,37	–
Wu Zhu Yu	32,41	–
Hu Zhang	32,45	–
Gan Cao	32,67	–
Jin Yin Hua	32,89	–
He Huan Pi	33,45	–
Gan Jiang	34,13	–
Huang Lian	34,23	–
Tu Fu Ling	34,61	–
Mao Dong Qing	34,90	–
Chuan Mu Tong	35,19	–
Zi Hua Di Ding	35,30	–
E Zhu	36,19	–
Du Zhong	36,70	–
Bai Zhu	36,77	–
Nü Zhen Zi	37,60	–
Qiang Huo	38,04	–
Mu Gua	38,37	–
Dong Gua Zi	38,38	–
Mu Dan Pi	38,91	–
Fang Feng	39,47	–
Sang Ji Sheng	39,83	–
Hou Po	39,93	–
Mi Huan Jun	40,10	–
Du Huo	40,73	–
Han Lian Cao	40,73	–
Fu Zi	40,76	–
Qing Pi	40,78	–
Bing Lang	41,15	–
Lian Zi	41,75	–
Yu Xing Cao	41,91	–
Yin Chen Hao	42,02	–
Ce Bai Ye	42,09	–
Huang Bai	42,13	–
Jiao Gu Lan	42,31	–
Dan Shen	42,43	–
Bai Jiang Cao	42,56	–
Yu Jin	42,63	–
Zhi Shi	42,73	–
Wang Bu Liu Xing	42,80	–
Jing Jie	42,92	–
Chuang Mu Xiang	43,05	–
Cang Zhu	43,16	–
Suan Zao Ren	43,32	–
Sha Shen (Bei)	43,55	–
Chai Hu	43,85	–
Chuan Xiong	43,95	–
Dan Zhu Ye	44,18	–
He Shou Wu	44,44	–
Dan Dou Chi	44,54	–
Gou Qi Zi	44,77	–
Hong Jing Tian	45,70	–
Che Qian Zi	45,75	–
Bai Xian Pi	45,75	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Qin Jiao	46,17	–
Qing Hao	46,21	–
Ye Jiao Teng	46,36	–
Shen Qu	46,97	–
Ba Ji Tian	47,81	–
Wu Mei	47,85	–
Xia Ku Cao	48,03	–
Ge Gen	48,03	–
Lai Fu Zi	48,21	–
Bai He	48,25	–
Zhe Bei Mu	48,89	–
Ren Dong Teng	49,65	–
Sang Bai Pi	49,80	–

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.

Kalibrierproben

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	G088H0930921	62777	40	beim Lieferant
PhytoComm	Xiang Fu	G088H0930921	62778	40	beim Lieferant
PhytoComm	Xiang Fu	G088H0930922	62937	40	beim Lieferant
PhytoComm	Xiang Fu	G088H0930922	62938	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 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.

- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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	G088H0930921	62777†	20
PhytoComm	Xiang Fu	G088H0930921	62778†	20
PhytoComm	Xiang Fu	G088H0930922	62937†	20
PhytoComm	Xiang Fu	G088H0930922	62938†	20

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	g088h0930123	1
PhytoComm	Xiang Fu	G088H0930321	1
Phytocomm	Xiang Fu	G088H0930521	5
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.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	24 440
Typ B	0	80	0	12 397
Typ C	1	0	8	848

Die Substanz/Substanzgruppe *Xiang Fu* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9700 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9403 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,9483 % (> 99,3610 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62777	62777	0,00	17,19
62778	62778	0,00	16,98
62937	62937	0,00	14,51
62938	62938	0,00	14,47

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Xiao Hui Xiang**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60209-2022-02-15`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Xiao Hui Xiang; Foeniculi vulgaris fructus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Xiao Hui Xiang* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Xiao Hui Xiang	1	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Xiao Hui Xiang* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Xiao Hui 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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ku Shen	18,30	–
Yi Mu Cao	18,44	–
Xu Duan	21,86	–
Xiang Fu	23,58	–
Wu Zhu Yu	25,13	–
Nü Zhen Zi	25,88	–
Lian Qiao	27,09	–
Cang Er Zi	27,15	–
Sha Ren	27,41	–
Gua Lou	28,07	–
(Shi) Chang Pu	28,64	–
Niu Bang Zi	28,65	–
Mang Xiao	29,22	–
Yan Hu Suo	30,60	–
Shan Yu Rou	32,20	–
(Bai) Dou Kou	32,55	–
Jiang Huang	33,00	–
Ju Hua	33,86	–
Gu Sui Bu	35,52	–
Chen Pi	36,79	–
Shan Yao	36,88	–
Sang Ji Sheng	38,16	–
Fang Feng	38,58	–
Ze Lan	38,84	–
He Huan Pi	39,05	–
Zi Su Zi	39,31	–
Wu Yao	40,38	–
Yin Chen Hao	40,88	–
Bai Hua She She Cao	41,14	–
Shen Qu	41,21	–
Suan Zao Ren	42,47	–
Di Gu Pi	42,60	–
Sang Ye	42,67	–
Sang Bai Pi	43,38	–
(Huai) Niu Xi	43,59	–
Dan Zhu Ye	43,61	–
Pu Gong Ying	43,87	–
Rou Cong Rong	44,52	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Hong Jing Tian	44,65	–
Han Lian Cao	45,98	–
Dang Gui	47,30	–
Jing Jie	47,59	–
Bai Zhi	47,78	–
Wang Bu Liu Xing	47,85	–
Qiang Huo	49,22	–
Chuan Niu Xi	49,24	–
Gan Cao	49,83	–
Xi Xian Cao	50,00	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Xiao Hui Xiang* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Xiao Hui Xiang* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Xiao Hui Xiang	G104H0339021	63003	40	beim Lieferant
PhytoComm	Xiao Hui Xiang	G104H0339021	63004	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xiao Hui Xiang*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.
- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 40 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xiao Hui Xiang*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Xiao Hui Xiang	G104H0339021	63003†	20
PhytoComm	Xiao Hui Xiang	G104H0339021	63004†	20

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Xiao Hui Xiang*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Xiao Hui Xiang	g104h0339321	1
Phytocomm	Xiao Hui Xiang	G104H0339522	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 *Xiao Hui Xiang* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Xiao Hui Xiang* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren (*A*/*B*/*C*) auf.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	80	0	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
Typ C	0	0	4	853

Die Substanz/Substanzgruppe *Xiao Hui 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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	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 viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
63003	63003	0,00	18,48
63004	63004	0,00	18,30

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 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Xie Bai**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60362-2022-02-15`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Xie Bai; Allii bulbus; Allii macrostemonis bulbus

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Xie Bai* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Cang Zhu	11,07	–
Yuan Zhi	12,86	–
Chen Pi	13,35	–
Chuang Mu Xiang	14,06	–
Shan Yao	15,12	–
Yu Zhu	15,64	–
Suan Zao Ren	16,27	–
Chuan Xiong	18,15	–
Lian Qiao	18,25	–
San Qi	18,31	–
Gou Qi Zi	18,59	–
Bai Shao Yao	18,85	–
Mu Gua	18,90	–
Jiao Gu Lan	19,04	–
Lian Zi	19,09	–
Jie Geng	19,20	–
Pi Pa Ye	19,29	–
Bai Zi Ren	19,49	–
Shan Yu Rou	19,62	–
Dang Gui Wei	19,75	–
Ku Shen	20,25	–
Ji Li	20,73	–
Zhe Bei Mu	21,73	–
Tian Hua Fen	21,91	–
Zhi Mu	22,20	–
Tai Zi Shen	22,28	–
Mao Dong Qing	23,43	–
Ren Shen	23,52	–
Ling Zhi	23,90	–
Shen Qu	24,54	–
Dang Gui	24,64	–
Jin Yin Hua	25,03	–
Dan Dou Chi	25,26	–
Di Gu Pi	25,27	–
Zhi Ke	25,67	–
Ze Xie	25,82	–
Gua Lou	25,86	–
Dan Shen	26,27	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Guang Huo Xiang	27,65	–
Wu Wei Zi	27,81	–
Chai Hu	27,89	–
Hong Jing Tian	27,97	–
Mu Zei	28,48	–
Long Yan Rou	28,54	–
Zhu Ru	28,87	–
Lai Fu Zi	29,30	–
Huo Ma Ren	29,62	–
Sheng Jiang	29,72	–
Ban Lan Gen	29,80	–
Ren Dong Teng	29,88	–
Hou Po	29,96	–
He Huan Pi	30,44	–
Gu Sui Bu	31,65	–
Fu Ling	31,82	–
Lu Gen	32,22	–
Ci Wu Jia	32,81	–
Mang Xiao	33,16	–
Tu Fu Ling	33,72	–
She Gan	33,74	–
Ye Jiao Teng	33,84	–
Fu Zi	34,52	–
Gan Cao	34,62	–
Bai Xian Pi	35,05	–
Gui Zhi	35,28	–
Gou Teng	36,12	–
Cang Er Zi	36,24	–
Hong Hua	36,28	–
Fu Pen Zi	37,05	–
Mai Men Dong	37,11	–
Zi Hua Di Ding	37,13	–
Tao Ren	37,19	–
Rou Gui	37,40	–
Zhi Gan Cao	38,10	–
Yan Hu Suo	38,41	–
Ji Xue Teng	39,28	–
Fo Shou	40,57	–
Qing Pi	40,81	–
Fu Xiao Mai	41,23	–
Yin Yang Huo	41,55	–
Bo He	41,79	–
Huang Qin	42,03	–
Ma Huang	42,04	–
Che Qian Zi	42,05	–
Qiang Huo	42,38	–
Ce Bai Ye	43,06	–
Yu Jin	43,19	–
Yi Yi Ren	43,31	–
Sang Zhi	43,39	–
Chi Shao (Yao)	43,50	–
Ma Huang Gen	46,63	–
Sha Ren	46,98	–
Zhu Ling	47,11	–
Huang Bai	47,27	–
Du Zhong	47,59	–
Chuan Lian Zi	48,89	–
(Fen) Bi Xie	49,23	–

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.

Kalibrierproben

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	G504HS334TK1	62819	40	beim Lieferant
PhytoComm	Xie Bai	G504HS334TK1	62820	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 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.
- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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	G504HS334TK1	62819†	20
PhytoComm	Xie Bai	G504HS334TK1	62820†	20

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	`G504H1830321`	1
Phytocomm	Xie Bai	`G504H1830421`	1
Phytocomm	Xie Bai	`G504H1830422`	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	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62819	62819	0,00	11,07
62820	62820	0,00	11,83

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Xin Yi**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60231-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Xin Yi	3	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Xin Yi* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Hua She She Cao	5,31	–
Zhi Shi	6,32	–
Xi Xian Cao	6,67	–
Pu Gong Ying	7,38	–
Xia Ku Cao	9,64	–
Ze Lan	10,39	–
Han Lian Cao	10,64	–
Tu Fu Ling	11,11	–
Yu Xing Cao	11,94	–
Yin Chen Hao	13,54	–
Nü Zhen Zi	14,08	–
Hu Zhang	14,80	–
Sang Ye	14,85	–
Shan Yao	17,43	–
Huang Lian	18,24	–
Jiang Huang	19,43	–
Yi Mu Cao	20,79	–
Du Zhong	24,79	–
Rou Cong Rong	25,06	–
Yu Jin	26,55	–
Sha Ren	26,65	–
Mang Xiao	26,65	–
Qiang Huo	26,92	–
Fu Zi	28,81	–
He Huan Pi	29,66	–
Xiang Fu	31,13	–
Bai Jiang Cao	31,82	–
Dan Shen	32,25	–
Wu Mei	32,33	–
Gou Teng	33,07	–
Zhi Ke	33,12	–
Hou Po	33,57	–
Gu Sui Bu	33,68	–
Cang Er Zi	34,25	–
Sang Ji Sheng	34,62	–
Bo He	34,87	–
Yan Hu Suo	35,13	–
Che Qian Zi	36,33	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Mao Dong Qing	36,72	–
Qing Pi	36,87	–
Wang Bu Liu Xing	37,10	–
Jiao Gu Lan	37,97	–
Hong Jing Tian	38,15	–
Yin Yang Huo	38,97	–
Zi Hua Di Ding	39,02	–
Xuan Shen	39,23	–
Dan Dou Chi	39,25	–
Huang Bai	39,86	–
Bai Xian Pi	40,03	–
Chai Hu	40,27	–
Wu Wei Zi	41,58	–
Ye Jiao Teng	41,74	–
Zi Su Zi	42,14	–
Jing Jie	42,48	–
Di Gu Pi	42,53	–
Ling Zhi	42,58	–
Gua Lou	42,59	–
E Zhu	43,70	–
Jin Yin Hua	43,91	–
Ce Bai Ye	44,62	–
Ji Li	45,29	–
Fu Pen Zi	46,13	–
Niu Bang Zi	46,24	–
Qing Hao	46,48	–
Dan Zhu Ye	48,09	–
Chuang Mu Xiang	48,23	–
Ju Hua	48,44	–
Bu Gu Zhi	48,51	–
Sang Bai Pi	48,69	–
Wu Zhu Yu	48,81	–
Ma Huang	49,05	–

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.

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Xin Yi	G153HS139TK1	62885	40	beim Lieferant
PhytoComm	Xin Yi	G153HS139TK1	62886	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xin Yi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 24 360 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xin Yi*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Xin Yi	G153HS139SH1	62603†	20
PhytoComm	Xin Yi	G153HS139SH1	62604†	20
PhytoComm	Xin Yi	G153HS139SP1	62725†	20
PhytoComm	Xin Yi	G153HS139SP1	62726†	20
PhytoComm	Xin Yi	G153HS139TK1	62885†	20
PhytoComm	Xin Yi	G153HS139TK1	62886†	20

- 12 357 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

- 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	G153H0758321	1
Phytocomm	Xin Yi	G153H0758521	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	240	0	24 360
Typ B	0	119	1	12 357
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 % (> 99,9699 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9402 %)	99,1667 % (> 96,6667 %)
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 viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62603	62603	0,00	6,71
62604	62604	0,00	6,67
62725	62725	0,00	14,29
62726	62726	0,00	14,93
62885	62885	0,00	5,90
62886	62886	0,00	5,31

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Xu Duan**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60245-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ku Shen	12,87	–
Yi Mu Cao	16,47	–
Gua Lou	17,53	–
Xiang Fu	17,72	–
Xiao Hui Xiang	23,48	–
Chen Pi	24,53	–
Cang Er Zi	25,12	–
(Huai) Niu Xi	25,18	–
Shan Yu Rou	25,64	–
Lian Qiao	26,51	–
Chuan Niu Xi	27,29	–
Yan Hu Suo	28,48	–
(Shi) Chang Pu	28,60	–
Mang Xiao	28,80	–
Wu Zhu Yu	29,11	–
Niu Bang Zi	30,98	–
Wu Yao	31,52	–
Huang Qi	32,19	–
Fang Feng	32,51	–
Shan Yao	32,87	–
Zi Su Zi	34,18	–
Gan Cao	34,23	–
Chuan Lian Zi	34,46	–
Gu Sui Bu	34,87	–
Di Gu Pi	34,94	–
Bai Zhi	35,34	–
Tian Hua Fen	36,36	–
Ju Hua	36,71	–
Pu Gong Ying	37,35	–
Sha Ren	37,63	–
Chi Shao (Yao)	38,30	–
Dang Gui	38,33	–
Yuan Zhi	38,35	–
Jie Geng	38,74	–
Jiang Huang	39,22	–
(Bai) Dou Kou	39,57	–
Zhi Ke	39,86	–
Wu Wei Zi	40,01	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Zhi Gan Cao	40,02	–
Shen Qu	40,55	–
He Huan Pi	40,95	–
Sang Zhi	41,34	–
Sang Ye	42,76	–
Jin Yin Hua	42,82	–
Xin Yi	43,69	–
Nü Zhen Zi	43,95	–
Ze Lan	43,99	–
Bai Hua She She Cao	44,51	–
Dong Gua Zi	44,82	–
Ba Ji Tian	46,69	–
Sang Ji Sheng	47,30	–
Bai Zhu	47,48	–
Sang Bai Pi	48,44	–
Hong Jing Tian	48,48	–
Bo He	48,60	–
Ji Li	48,79	–
Rou Cong Rong	49,09	–
Huang Lian	49,61	–

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.

Kalibrierproben

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	G092H2106922	62911	40	beim Lieferant
PhytoComm	Xu Duan	G092H2106922	62912	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 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.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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	G092H2106922	62911†	20
PhytoComm	Xu Duan	G092H2106922	62912†	20

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

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	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
Typ C	0	0	1	856

Die Substanz/Substanzgruppe *Xu Duan* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	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.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62911	62911	0,00	12,96
62912	62912	0,00	12,87

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Xuan Fu Hua**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60223-2022-02-15`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Xuan Fu Hua; Inulae flos

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Xuan Fu Hua* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Xuan Fu Hua	1	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Xuan Fu Hua* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Xuan Fu 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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
He Shou Wu	8,46	–
Yin Chen Hao	10,85	–
Sang Ji Sheng	13,64	–
Gu Sui Bu	15,81	–
Jing Jie	16,69	–
Dan Zhu Ye	17,12	–
Sang Bai Pi	18,59	–
He Huan Pi	21,75	–
Mang Xiao	23,98	–
Jin Qian Cao	24,86	–
Sha Ren	24,93	–
Du Zhong	25,90	–
Gou Teng	27,06	–
Wu Zhu Yu	27,12	–
Nü Zhen Zi	29,04	–
Ge Gen	32,64	–
Zhi Shi	33,47	–
Bu Gu Zhi	33,68	–
Chen Pi	33,97	–
Sang Ye	34,60	–
Hong Jing Tian	36,65	–
Yi Mu Cao	36,80	–
Bai Hua She She Cao	38,58	–
Hu Zhang	39,00	–
Ding Xiang	39,64	–
Wu Jia Pi	40,79	–
Xia Ku Cao	40,97	–
Xiao Hui Xiang	42,41	–
Tu Si Zi	44,24	–
Jiang Huang	45,97	–
Xuan Shen	46,76	–
Wu Yao	48,51	–
Xin Yi	49,92	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Xuan Fu Hua* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn ab-

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

gegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

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 Fu Hua* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Xuan Fu Hua	G126H1168921	62901	40	beim Lieferant
PhytoComm	Xuan Fu Hua	G126H1168921	62902	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Xuan Fu Hua*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Xuan Fu 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	Xuan Fu Hua	G126H1168921	62901†	20
PhytoComm	Xuan Fu Hua	G126H1168921	62902†	20

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifi-

zierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 1 Spektren von 1 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Xuan Fu Hua*.
- 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	Xuan Fu Hua	G126H1168521	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 *Xuan Fu Hua* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Xuan Fu 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	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
Typ C	0	0	1	856

Die Substanz/Substanzgruppe *Xuan Fu 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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	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.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62901	62901	0,00	9,08
62902	62902	0,00	8,46

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Xuan Shen**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60095-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Mang Xiao	20,16	–
Jin Qian Cao	26,08	–
Du Zhong	26,33	–
Jing Jie	27,61	–
Zhi Shi	29,21	–
Wu Jia Pi	30,48	–
Xuan Fu Hua	34,09	–
Yi Mu Cao	34,57	–
Jiu Da Huang	35,19	–
Sang Ye	36,29	–
Ding Xiang	36,78	–
Guang Huo Xiang	37,17	–
Xia Ku Cao	37,44	–
Hong Jing Tian	42,21	–
Sang Ji Sheng	42,42	–
Gou Teng	43,84	–
Yin Chen Hao	43,95	–
Yu Xing Cao	44,72	–
Nü Zhen Zi	45,04	–
Xin Yi	46,86	–
Dan Zhu Ye	47,38	–
Hua Shi	48,64	–

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.

Kalibrierproben

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:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Xuan Shen	G223HS092SH1	62553	40	beim Lieferant
PhytoComm	Xuan Shen	G223HS092SH1	62554	40	beim Lieferant
PhytoComm	Xuan Shen	G223HS092ST1	62787	40	beim Lieferant
PhytoComm	Xuan Shen	G223HS092ST1	62788	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 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.

- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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	G223HS092SH1	62553†	20
PhytoComm	Xuan Shen	G223HS092SH1	62554†	20
PhytoComm	Xuan Shen	G223HS092ST1	62787†	20
PhytoComm	Xuan Shen	G223HS092ST1	62788†	20

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	`G223H0537421`	1
Phytocomm	Xuan Shen	`g22h0537322`	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	24 440
Typ B	0	80	0	12 397
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 % (> 99,9700 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9403 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
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.

auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62553	62553	0,00	22,21
62554	62554	0,00	22,21
62787	62787	0,00	20,16
62788	62788	0,00	20,18

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Yan Hu Suo**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60439-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Yan Hu Suo	3	0	4

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Yan Hu Suo* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Hou Po	5,94	–
Fu Pen Zi	6,29	–
She Gan	8,06	–
Gu Sui Bu	8,58	–
Shan Yao	9,05	–
Pi Pa Ye	9,70	–
Fu Zi	9,84	–
Ce Bai Ye	10,55	–
Dan Dou Chi	11,51	–
Jiang Huang	11,54	–
Gan Cao	11,74	–
Chai Hu	11,75	–
Yu Jin	11,90	–
Ren Dong Teng	12,22	–
Che Qian Zi	12,90	–
Tian Hua Fen	13,37	–
Jin Yin Hua	13,54	–
Zhu Ling	13,59	–
Bai Xian Pi	13,89	–
Mu Zei	13,90	–
Guang Huo Xiang	14,19	–
(Bai) Dou Kou	14,79	–
Yin Yang Huo	14,92	–
Dan Shen	14,96	–
Gan Jiang	15,35	–
Ma Huang	15,38	–
Qiang Huo	15,61	–
Zi Su Zi	15,86	–
Di Gu Pi	15,93	–
Ye Jiao Teng	16,54	–
Qing Pi	16,87	–
Shen Qu	17,00	–
Lu Gen	17,10	–
Mi Huan Jun	17,43	–
Bai Shao Yao	17,44	–
Zi Hua Di Ding	17,91	–
Gua Lou	17,93	–
Tu Fu Ling	18,01	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ji Li	18,02	–
Ling Zhi	18,26	–
Lian Qiao	18,36	–
He Huan Pi	18,40	–
Mao Dong Qing	18,50	–
Zhi Gan Cao	18,70	–
Ji Xue Teng	18,75	–
Chuan Xiong	18,76	–
Sha Ren	18,77	–
(Shi) Chang Pu	18,90	–
Ban Lan Gen	19,00	–
Jing Jie	19,12	–
(Fen) Bi Xie	19,31	–
Hong Jing Tian	19,42	–
Lian Zi	19,49	–
Sha Shen (Bei)	19,83	–
Ze Xie	19,86	–
Jiao Gu Lan	20,04	–
Xiao Hui Xiang	20,64	–
Zhe Bei Mu	20,74	–
Suan Zao Ren	20,83	–
Cang Er Zi	20,83	–
Du Zhong	20,87	–
Fu Ling	20,91	–
Zhi Ke	20,99	–
Xiang Fu	21,14	–
Niu Bang Zi	21,64	–
Huang Lian	21,95	–
Tao Ren	22,41	–
Ren Shen	22,47	–
Wu Wei Zi	22,55	–
Sang Zhi	22,80	–
Sheng Jiang	22,82	–
Bai Zi Ren	23,40	–
Bai Zhi	23,71	–
Qing Hao	24,14	–
Chuan Lian Zi	24,28	–
Dang Gui	24,69	–
Huo Ma Ren	25,12	–
(Huai) Niu Xi	25,12	–
Gui Zhi	25,49	–
Yi Mu Cao	25,59	–
Bo He	26,09	–
Jie Geng	26,21	–
Wang Bu Liu Xing	26,25	–
Tai Zi Shen	26,28	–
Huang Bai	26,29	–
E Zhu	26,53	–
Cang Zhu	26,80	–
Gou Teng	26,89	–
Yuan Zhi	27,29	–
Pu Gong Ying	27,53	–
Rou Gui	27,69	–
Bai Hua She She Cao	27,92	–
Chuan Mu Tong	28,36	–
Chen Pi	28,81	–
Gou Qi Zi	28,96	–
Ku Shen	29,59	–
Huang Qin	30,07	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Mang Xiao	30,36	–
Ma Huang Gen	30,54	–
Yu Zhu	31,58	–
Ban Xia (Jiang)	31,69	–
Sang Ye	32,31	–
Wu Yao	32,40	–
Lai Fu Zi	32,43	–
Ze Lan	32,44	–
Huang Qi	33,31	–
Bai Jiang Cao	33,65	–
Yi Yi Ren	34,04	–
San Qi	34,27	–
Bai He	34,54	–
Chuan Niu Xi	34,58	–
Chuang Mu Xiang	34,79	–
Zhu Ru	35,44	–
Shan Yu Rou	35,69	–
Xin Yi	36,06	–
Ci Wu Jia	36,59	–
Hong Hua	36,95	–
Xie Bai	37,21	–
Dang Gui Wei	37,40	–
Du Huo	38,76	–
Fu Xiao Mai	38,99	–
Chi Shao (Yao)	39,02	–
Xu Duan	39,18	–
Xi Xian Cao	39,43	–
Qin Jiao	40,09	–
Sang Ji Sheng	40,83	–
Hu Zhang	42,06	–
Bai Zhu	42,17	–
Ju Hua	42,18	–
Fu Shen	43,21	–
Zhi Mu	43,80	–
Mu Dan Pi	45,54	–
Ban Zhi Lian	45,56	–
Fo Shou	46,43	–
Mai Ya	47,16	–
Dong Gua Zi	47,27	–
Yu Xing Cao	48,01	–
Fang Feng	48,18	–
Wu Zhu Yu	48,30	–
Long Yan Rou	48,40	–
Wu Mei	48,68	–
Long Dan (Cao)	49,34	–
He Shou Wu	49,45	–
Nü Zhen Zi	49,95	–
Mu Gua	50,24	–

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.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

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
PhytoComm	Yan Hu Suo	G081H0805021	62999	40	beim Lieferant
PhytoComm	Yan Hu Suo	G081H0805021	63000	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Yan Hu Suo*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 24 360 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *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
PhytoComm	Yan Hu Suo	G081H0805021	62999†	20
PhytoComm	Yan Hu Suo	G081H0805021	63000†	20

- 12 357 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	`G081H0805223`	1
Phytocomm	Yan Hu Suo	`G081H0805521`	1
PhytoComm	Yan Hu Suo	`G081H0805521`	1
PhytoComm	Yan Hu Suo	`G081H0805223`	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	240	0	24 360
Typ B	1	120	0	12 356
Typ C	0	1	5	851

Die Substanz/Substanzgruppe *Yan Hu Suo* 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 % (> 99,9699 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	99,9857 % (> 99,9558 %)	100,0000 % (> 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62371	62371	0,00	11,54
62372	62372	0,00	11,58
62677	62677	0,00	6,29
62678	62678	0,00	5,94
62999	62999	0,00	13,76
63000	63000	0,00	13,65

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ye Jiao Teng**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60068-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ji Xue Teng	4,97	–
Bai Xian Pi	6,10	–
Lu Gen	6,16	–
Tu Fu Ling	6,95	–
Dan Dou Chi	7,30	–
Rou Gui	8,96	–
Yin Yang Huo	9,17	–
He Huan Pi	10,06	–
Ren Dong Teng	10,27	–
(Fen) Bi Xie	10,98	–
Fu Zi	11,71	–
Fo Shou	12,23	–
Dan Shen	12,51	–
Ma Huang Gen	12,72	–
Ling Zhi	12,82	–
Chai Hu	12,89	–
Guang Huo Xiang	13,08	–
She Gan	13,18	–
Gou Teng	13,76	–
Bai Shao Yao	14,12	–
Mu Zei	14,34	–
Huo Ma Ren	14,37	–
Mao Dong Qing	14,50	–
Suan Zao Ren	14,55	–
Jing Jie	14,73	–
Gui Zhi	15,03	–
Tai Zi Shen	15,10	–
Zhu Ling	15,22	–
Shen Qu	15,49	–
Lian Zi	15,53	–
Yu Jin	15,74	–
Ma Huang	15,96	–
Tao Ren	16,17	–
Ce Bai Ye	16,41	–
Gu Sui Bu	16,66	–
Hou Po	17,40	–
Yan Hu Suo	17,47	–
Sha Ren	18,10	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fu Ling	18,11	–
Qiang Huo	18,85	–
Zi Hua Di Ding	19,13	–
Sheng Jiang	19,24	–
Jin Yin Hua	19,25	–
Gan Cao	19,53	–
Fu Pen Zi	20,09	–
Che Qian Zi	20,28	–
Ci Wu Jia	20,46	–
Pi Pa Ye	21,04	–
Chuan Xiong	21,05	–
Shan Yao	21,43	–
Zhe Bei Mu	21,53	–
Yi Yi Ren	21,67	–
Ban Xia (Jiang)	21,88	–
Zhi Ke	22,30	–
Fu Shen	23,08	–
Bo He	23,40	–
Lian Qiao	23,70	–
Ze Xie	23,87	–
Du Zhong	23,92	–
Huang Bai	24,28	–
Lai Fu Zi	24,35	–
Gua Lou	24,38	–
Hong Jing Tian	24,38	–
Ji Li	24,51	–
Di Gu Pi	24,59	–
Huang Lian	25,25	–
Tian Hua Fen	25,34	–
Chen Pi	25,92	–
Yu Zhu	26,11	–
Cang Zhu	27,03	–
Jiao Gu Lan	27,67	–
Ban Lan Gen	28,35	–
Bai Zi Ren	28,98	–
Fu Xiao Mai	29,57	–
Yuan Zhi	30,25	–
Zhi Gan Cao	30,66	–
Mang Xiao	30,77	–
Dang Gui	31,87	–
Huang Qin	31,91	–
Wu Wei Zi	32,13	–
Chuang Mu Xiang	32,26	–
Dang Gui Wei	32,59	–
Qing Pi	32,74	–
Jie Geng	32,96	–
Zhu Ru	33,45	–
Ban Zhi Lian	33,81	–
Ren Shen	34,11	–
Gou Qi Zi	35,22	–
Bai Jiang Cao	35,83	–
Chi Shao (Yao)	36,86	–
Long Yan Rou	36,91	–
Zhi Mu	37,12	–
Sang Zhi	37,46	–
San Qi	39,34	–
Qing Hao	39,60	–
Shan Yu Rou	40,28	–
Hong Hua	40,47	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Pu Gong Ying	42,61	–
Mu Gua	43,68	–
Bai Zhu	48,08	–
Ku Shen	48,52	–
Ze Lan	48,62	–
Xie Bai	50,17	–

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.

Kalibrierproben

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 37 934 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.

- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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*.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese 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

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 6 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ye Jiao Teng*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Ye Jiao Teng	g228h0085223	1
Phytocomm	Ye Jiao Teng	G288H0885223	1
Phytocomm	Ye Jiao Teng	G288H0885522	2
PhytoComm	Ye Jiao Teng	G288H0885522	2

- 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.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem 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	2	158	2	24 438
Typ B	1	76	4	12 396
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:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	99,9929 % (> 99,9778 %)	98,7500 % (> 96,8750 %)
Typ B	99,9929 % (> 99,9630 %)	95,0000 % (> 91,2500 %)
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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	4,97
62422	62422	0,00	5,35
62625	62625	0,00	6,30
62626	62626	0,00	6,10

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Yi Mu Cao**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60105-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Yi Mu Cao	3	0	4

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Yi Mu Cao* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Nü Zhen Zi	16,87	–
Cang Er Zi	21,64	–
Xiang Fu	21,90	–
Sha Ren	22,44	–
Jiang Huang	23,54	–
Gu Sui Bu	24,64	–
Xiao Hui Xiang	24,93	–
He Huan Pi	26,81	–
Mang Xiao	27,35	–
Hu Zhang	27,68	–
Ju Hua	27,73	–
Sang Ye	27,86	–
Rou Cong Rong	28,92	–
Gou Teng	29,07	–
Zhi Shi	30,00	–
Ze Lan	30,56	–
Han Lian Cao	30,75	–
Shan Yao	30,83	–
Gua Lou	31,20	–
Bai Hua She She Cao	31,58	–
Shan Yu Rou	31,62	–
Ku Shen	31,74	–
Xu Duan	31,85	–
Xin Yi	31,95	–
Shen Qu	32,55	–
Xi Xian Cao	33,04	–
Chen Pi	33,09	–
Xia Ku Cao	33,20	–
Pu Gong Ying	33,37	–
Wu Zhu Yu	34,12	–
Jing Jie	34,76	–
Sang Ji Sheng	35,12	–
Wu Yao	35,42	–
(Bai) Dou Kou	36,58	–
Sang Bai Pi	37,62	–
Dan Zhu Ye	39,18	–
Yu Xing Cao	39,18	–
Niu Bang Zi	39,79	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yin Chen Hao	40,32	–
Du Zhong	40,73	–
Gan Cao	41,68	–
Lian Qiao	42,46	–
(Shi) Chang Pu	42,86	–
Wu Wei Zi	43,16	–
Huang Lian	43,85	–
Bu Gu Zhi	44,05	–
Tu Fu Ling	45,53	–
Chuan Niu Xi	46,18	–
Hong Jing Tian	46,80	–
Di Gu Pi	46,84	–
Wu Mei	46,89	–
Suan Zao Ren	46,97	–
Yan Hu Suo	47,35	–
Ji Li	47,70	–
Qiang Huo	48,47	–
Fang Feng	49,03	–
He Shou Wu	49,11	–
Qing Pi	49,85	–

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.

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Yi Mu Cao	G134H1050922	62877	40	beim Lieferant
PhytoComm	Yi Mu Cao	G134H1050922	62878	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Yi Mu Cao*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 24 360 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen

die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Yi Mu Cao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Yi Mu Cao	G134H1050821	62409†	20
PhytoComm	Yi Mu Cao	G134H1050821	62410†	20
PhytoComm	Yi Mu Cao	G134H1050822	62541†	20
PhytoComm	Yi Mu Cao	G134H1050822	62542†	20
PhytoComm	Yi Mu Cao	G134H1050922	62877†	20
PhytoComm	Yi Mu Cao	G134H1050922	62878†	20

- 12 357 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	G134H1050321	1
Phytocomm	Yi Mu Cao	G134H1050521	1
PhytoComm	Yi Mu Cao	G134H1050521	3
PhytoComm	Yi Mu Cao	G134H1050621	1

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

- 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	240	0	24 360
Typ B	0	120	0	12 357
Typ C	3	1	6	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:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9699 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9402 %)	100,0000 % (> 95,0000 %)
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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	21,64
62410	62410	0,00	21,85
62541	62541	0,00	16,87
62542	62542	0,00	17,21
62877	62877	0,00	21,90
62878	62878	0,00	22,47

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Yi Yi Ren**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60174-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fu Xiao Mai	2,00	–
Zhu Ru	3,69	–
Sheng Jiang	5,48	–
Rou Gui	6,13	–
Fu Ling	7,64	–
Gui Zhi	8,09	–
Di Gu Pi	8,40	–
Fu Shen	9,71	–
Ci Wu Jia	9,76	–
He Huan Pi	10,77	–
Ma Huang Gen	11,93	–
Ji Li	12,61	–
Lian Zi	12,88	–
Ban Xia (Jiang)	12,92	–
Shen Qu	13,05	–
Tao Ren	13,08	–
Bai Shao Yao	14,22	–
Bai Zi Ren	14,65	–
Gou Teng	14,71	–
Ling Zhi	15,12	–
Ji Xue Teng	15,15	–
Mu Zei	16,12	–
Lai Fu Zi	17,04	–
Zhe Bei Mu	17,66	–
Bai Xian Pi	18,64	–
Gua Lou	20,26	–
Huo Ma Ren	20,36	–
Fo Shou	20,89	–
Ye Jiao Teng	20,96	–
Tian Hua Fen	21,43	–
Yuan Zhi	22,01	–
Tai Zi Shen	22,51	–
Shan Yao	22,59	–
Gu Sui Bu	22,83	–
Yu Jin	23,35	–
Pi Pa Ye	25,11	–
Tu Fu Ling	26,98	–
Ren Dong Teng	27,70	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Lu Gen	27,86	–
Zhu Ling	28,18	–
Lian Qiao	30,06	–
Ze Xie	30,21	–
Suan Zao Ren	31,39	–
Chuan Xiong	31,58	–
Yan Hu Suo	33,72	–
Mang Xiao	33,81	–
Chen Pi	33,99	–
Shan Yu Rou	34,57	–
(Fen) Bi Xie	35,16	–
Ren Shen	35,22	–
Ce Bai Ye	36,15	–
Fu Zi	37,00	–
Zhi Mu	37,30	–
Dan Dou Chi	37,36	–
San Qi	37,59	–
Cang Zhu	37,78	–
She Gan	37,82	–
Jin Yin Hua	37,89	–
Jiao Gu Lan	37,94	–
Dang Gui Wei	38,19	–
Zhi Ke	38,45	–
Jie Geng	38,59	–
Chai Hu	39,65	–
Fu Pen Zi	39,68	–
Mao Dong Qing	39,75	–
Dan Shen	40,70	–
Wu Wei Zi	42,08	–
Yin Yang Huo	42,73	–
Huang Qin	42,74	–
Yu Zhu	43,31	–
Dang Gui	43,62	–
Che Qian Zi	45,20	–
Hou Po	45,60	–
Mu Gua	48,17	–
Ban Lan Gen	49,40	–
Hong Jing Tian	49,89	–
Guang Huo Xiang	50,58	–

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.

Kalibrierproben

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	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
PhytoComm	Yi Yi Ren	G078H1701022	63011	40	beim Lieferant
PhytoComm	Yi Yi Ren	G078H1701022	63012	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 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.

- 24 360 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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	G078HS336RL1	62279†	20
PhytoComm	Yi Yi Ren	G078HS336RL1	62280†	20
PhytoComm	Yi Yi Ren	G078HS336SH1	62675†	20
PhytoComm	Yi Yi Ren	G078HS336SH1	62676†	20
PhytoComm	Yi Yi Ren	G078H1701022	63011†	20
PhytoComm	Yi Yi Ren	G078H1701022	63012†	20

- 12 357 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 11 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 3 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Yi Yi Ren*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Yi Yi Ren	g078h1701323	1
Phytocomm	Yi Yi Ren	G078H1701323	1
PhytoComm	Yi Yi Ren	G078H1701323	6
Phytocomm	Yi Yi Ren	G078H1701522	3

- 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	24 349
Typ B	17	116	4	12 340
Typ C	0	4	7	846

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	99,9690 % (> 99,9540 %)	97,0833 % (> 95,8333 %)
Typ B	99,9119 % (> 99,8820 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62279	62279	0,00	3,76
62280	62280	0,00	4,58
62675	62675	0,00	2,05
62676	62676	0,00	2,00
63011	63011	0,00	46,24
63012	63012	0,00	46,24

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Yin Chen Hao**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60163-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Yin Chen Hao	2	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Yin Chen Hao* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sang Ye	5,99	–
Zhi Shi	8,36	–
Pu Gong Ying	8,59	–
Ze Lan	9,74	–
Dan Zhu Ye	9,84	–
Xin Yi	11,81	–
Xi Xian Cao	12,13	–
Nü Zhen Zi	12,18	–
Xuan Fu Hua	12,69	–
Gu Sui Bu	12,90	–
Sang Bai Pi	13,23	–
Tu Fu Ling	13,46	–
Sang Ji Sheng	14,38	–
Shan Yao	14,50	–
Sha Ren	16,27	–
He Shou Wu	16,43	–
Huang Lian	16,60	–
Bu Gu Zhi	17,31	–
Bai Jiang Cao	19,13	–
He Huan Pi	20,81	–
Qiang Huo	21,80	–
Du Zhong	22,21	–
Dan Shen	22,83	–
Fu Zi	23,23	–
Jing Jie	23,62	–
Han Lian Cao	24,25	–
Hu Zhang	24,34	–
Jiang Huang	24,42	–
Wu Mei	24,58	–
Wu Zhu Yu	24,77	–
Mang Xiao	25,84	–
Yu Jin	26,30	–
Zhi Ke	26,57	–
Bo He	26,83	–
Huang Bai	27,18	–
Yu Xing Cao	27,19	–
Tu Si Zi	27,71	–
Zi Hua Di Ding	28,19	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Mao Dong Qing	28,33	–
Hong Jing Tian	28,66	–
Qing Pi	29,24	–
Chai Hu	29,44	–
Hou Po	29,78	–
Jin Qian Cao	30,68	–
Chen Pi	31,16	–
Bai Hua She She Cao	31,45	–
Jiao Gu Lan	31,47	–
Che Qian Zi	32,00	–
Dan Dou Chi	32,46	–
Qing Hao	32,77	–
Wu Wei Zi	32,89	–
Cang Er Zi	33,67	–
Yin Yang Huo	33,67	–
Ge Gen	33,76	–
Yi Mu Cao	34,61	–
Fu Pen Zi	35,00	–
Ye Jiao Teng	35,75	–
Ma Huang	37,09	–
Chuang Mu Xiang	37,47	–
(Bai) Dou Kou	37,50	–
Wang Bu Liu Xing	37,65	–
Jin Yin Hua	37,96	–
Ce Bai Ye	38,01	–
Yan Hu Suo	38,02	–
Hong Hua	38,50	–
Wu Yao	38,61	–
Zi Su Zi	38,71	–
Ji Li	38,96	–
Di Gu Pi	38,99	–
Bai Xian Pi	39,87	–
Xiang Fu	39,93	–
Wu Jia Pi	41,79	–
Gua Lou	41,94	–
Niu Bang Zi	41,96	–
Xia Ku Cao	42,42	–
Chuan Xiong	43,00	–
Suan Zao Ren	43,36	–
Gou Teng	43,83	–
Gan Cao	44,04	–
Ling Zhi	44,63	–
Pi Pa Ye	44,64	–
(Shi) Chang Pu	45,02	–
E Zhu	45,26	–
Mu Dan Pi	45,82	–
Lian Qiao	46,30	–
Shan Yu Rou	47,04	–
Lian Zi	47,67	–
Ren Dong Teng	47,97	–
Bai Shao Yao	48,05	–
Chi Shao (Yao)	49,28	–
Zhe Bei Mu	49,48	–
Hua Shi	49,70	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Yin Chen Hao* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

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	G034H1030921	62971	40	beim Lieferant
PhytoComm	Yin Chen Hao	G034H1030921	62972	40	beim Lieferant
PhytoComm	Yin Chen Hao	G034HS213TN1	63025	40	beim Lieferant
PhytoComm	Yin Chen Hao	G034HS213TN1	63026	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Yin Chen Hao*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Yin 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	G034H1030921	62971†	20
PhytoComm	Yin Chen Hao	G034H1030921	62972†	20
PhytoComm	Yin Chen Hao	G034HS213TN1	63025†	20
PhytoComm	Yin Chen Hao	G034HS213TN1	63026†	20

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	160	0	24 440
Typ B	1	80	0	12 396
Typ C	0	0	2	855

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 % (> 99,9700 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	99,9952 % (> 99,9654 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
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 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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62971	62971	0,00	9,84
62972	62972	0,00	10,56
63025	63025	0,00	6,18
63026	63026	0,00	5,99

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Yin Yang Huo**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60228-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Xian Pi	4,16	–
Jing Jie	4,43	–
Mao Dong Qing	5,21	–
Dan Dou Chi	6,44	–
Hou Po	6,84	–
Ling Zhi	6,84	–
Yu Jin	8,13	–
Ye Jiao Teng	8,29	–
Chai Hu	8,64	–
Che Qian Zi	8,85	–
Qiang Huo	9,24	–
Fu Zi	9,28	–
Ce Bai Ye	9,91	–
Zi Hua Di Ding	10,61	–
Sha Ren	11,73	–
Ren Dong Teng	11,88	–
Shen Qu	12,01	–
Yan Hu Suo	12,15	–
Tu Fu Ling	12,44	–
Zhu Ling	13,09	–
Du Zhong	13,97	–
Lian Zi	14,12	–
Shan Yao	14,47	–
Dan Shen	14,55	–
Fu Pen Zi	14,62	–
Guang Huo Xiang	14,71	–
Bo He	14,84	–
Ji Xue Teng	16,09	–
Pi Pa Ye	16,40	–
Huang Bai	16,73	–
Ma Huang	17,24	–
Chuan Xiong	17,44	–
Gu Sui Bu	18,00	–
(Fen) Bi Xie	18,75	–
Ji Li	18,93	–
Rou Gui	19,83	–
Qing Pi	19,97	–
Jin Yin Hua	20,01	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Qing Hao	20,08	–
Tian Hua Fen	20,31	–
Ma Huang Gen	20,53	–
Gan Cao	20,63	–
He Huan Pi	20,88	–
Hong Jing Tian	20,93	–
Suan Zao Ren	21,83	–
Lian Qiao	21,91	–
Gou Teng	21,94	–
Huang Lian	22,88	–
Zhi Ke	22,99	–
Lu Gen	23,07	–
Jiao Gu Lan	23,10	–
Bai Shao Yao	23,12	–
She Gan	23,69	–
Sheng Jiang	24,20	–
Bai Jiang Cao	24,30	–
Gua Lou	25,10	–
Ban Lan Gen	25,49	–
Huo Ma Ren	25,51	–
Fu Ling	25,73	–
Di Gu Pi	25,78	–
Mu Zei	25,90	–
Gui Zhi	26,58	–
Yi Yi Ren	26,90	–
Wu Wei Zi	27,08	–
Zhi Gan Cao	29,46	–
Cang Zhu	29,54	–
Yuan Zhi	29,95	–
Chuang Mu Xiang	29,99	–
Ren Shen	30,69	–
Zhe Bei Mu	31,15	–
Tao Ren	31,49	–
Mang Xiao	32,00	–
Gou Qi Zi	32,95	–
Tai Zi Shen	33,50	–
Pu Gong Ying	34,82	–
Ban Zhi Lian	36,57	–
Chen Pi	36,68	–
Bai Zi Ren	36,69	–
Ban Xia (Jiang)	37,39	–
Ci Wu Jia	37,84	–
Fu Shen	38,25	–
Fo Shou	38,48	–
Fu Xiao Mai	38,55	–
Chi Shao (Yao)	38,81	–
Sang Zhi	38,96	–
Hong Hua	39,13	–
Ze Lan	39,39	–
Yu Zhu	39,67	–
Huang Qin	40,64	–
Ze Xie	40,74	–
Zhu Ru	41,15	–
Jie Geng	41,71	–
Dang Gui Wei	43,67	–
Dang Gui	44,23	–
Cang Er Zi	44,63	–
Sang Ye	44,95	–
Xie Bai	44,98	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Xi Xian Cao	45,37	–
E Zhu	46,90	–
San Qi	46,93	–
Shan Yu Rou	47,42	–
Jiang Huang	47,72	–
Long Yan Rou	48,04	–

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.

Kalibrierproben

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 37 934 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.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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*.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese 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

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 2 Spektren von 2 *Apo-Ident*-Kunden aus 1 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Yin Yang Huo*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 1 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Yin Yang Huo	G098H1114422	2

- 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	3	80	0	24 517
Typ B	1	39	1	12 436
Typ C	0	0	2	855

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem 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 *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	99,9905 % (> 99,9755 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	99,9952 % (> 99,9655 %)	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 viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62683	62683	0,00	4,17
62684	62684	0,00	4,16

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Yu Jin**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60171-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Yu Jin	1	0	0

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Yu Jin* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ling Zhi	5,64	–
Mao Dong Qing	6,30	–
Hou Po	6,84	–
Yin Yang Huo	7,16	–
Qiang Huo	7,35	–
Du Zhong	8,67	–
Jing Jie	8,91	–
Bai Xian Pi	8,99	–
Dan Dou Chi	9,31	–
Ce Bai Ye	9,66	–
Che Qian Zi	10,09	–
Qing Hao	11,76	–
Ye Jiao Teng	12,35	–
Fu Zi	13,34	–
Ren Dong Teng	13,37	–
Yan Hu Suo	13,83	–
Sha Ren	13,88	–
Zi Hua Di Ding	14,07	–
Shen Qu	14,46	–
Shan Yao	14,58	–
Chai Hu	14,73	–
Fu Pen Zi	14,76	–
Dan Shen	15,52	–
Qing Pi	15,66	–
Zhu Ling	16,44	–
Guang Huo Xiang	16,99	–
Bo He	17,01	–
Jiao Gu Lan	17,99	–
Pi Pa Ye	18,04	–
Ji Li	18,89	–
Lian Zi	18,99	–
Huang Bai	19,41	–
Chuan Xiong	19,47	–
Hong Jing Tian	19,60	–
Ji Xue Teng	20,05	–
Lian Qiao	20,08	–
He Huan Pi	20,93	–
Gu Sui Bu	21,22	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tian Hua Fen	22,25	–
Zhi Ke	22,38	–
Huang Lian	22,52	–
Ma Huang	22,60	–
Jin Yin Hua	22,65	–
Bai Jiang Cao	23,43	–
Suan Zao Ren	23,92	–
Wu Wei Zi	24,11	–
She Gan	24,35	–
Gou Teng	25,37	–
(Fen) Bi Xie	25,96	–
Bai Shao Yao	26,00	–
Tu Fu Ling	26,34	–
Di Gu Pi	26,76	–
Zhe Bei Mu	27,01	–
Gan Cao	27,01	–
Sheng Jiang	27,63	–
Mu Zei	27,80	–
Lu Gen	27,88	–
Ban Lan Gen	28,43	–
Huo Ma Ren	29,69	–
Gua Lou	30,41	–
Ma Huang Gen	30,45	–
Ren Shen	30,93	–
Yuan Zhi	31,56	–
Chuang Mu Xiang	31,69	–
Fu Ling	31,95	–
Tao Ren	32,00	–
Rou Gui	32,33	–
Cang Zhu	32,68	–
Mang Xiao	32,91	–
Pu Gong Ying	33,74	–
Yi Yi Ren	33,82	–
Tai Zi Shen	34,30	–
Zhi Gan Cao	34,90	–
Gui Zhi	35,57	–
Xi Xian Cao	35,76	–
Ze Lan	36,52	–
Gou Qi Zi	37,05	–
Sang Ye	38,21	–
Bai Zi Ren	40,40	–
Chen Pi	40,45	–
Ban Zhi Lian	40,82	–
Cang Er Zi	41,18	–
Jie Geng	41,59	–
Ze Xie	42,09	–
Nü Zhen Zi	42,35	–
Ci Wu Jia	42,43	–
Hong Hua	42,91	–
Ban Xia (Jiang)	43,00	–
Sang Zhi	43,25	–
Xie Bai	43,49	–
Yu Zhu	43,73	–
Chi Shao (Yao)	43,79	–
Huang Qin	43,96	–
Jiang Huang	44,01	–
Zhu Ru	44,18	–
Dang Gui	44,51	–
E Zhu	44,66	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Shan Yu Rou	45,86	–
San Qi	46,09	–
Fu Xiao Mai	46,84	–
Wu Mei	47,01	–
Fu Shen	47,18	–
Ku Shen	48,15	–

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.

Kalibrierproben

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

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Yu Jin*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 Jin*.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese 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

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	80	0	24 520
Typ B	3	40	0	12 434
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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	99,9833 % (> 99,9536 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
Typ C	100,0000 % (> 98,8345 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	5,64
62278	62278	0,00	5,97

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Yu Xing Cao**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60606-2022-02-15`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Yu Xing Cao; Houttuyniae herba

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Yu Xing Cao* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Yu Xing Cao	2	0	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Yu Xing Cao* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Han Lian Cao	8,87	–
Xi Xian Cao	9,75	–
Hu Zhang	11,92	–
Bai Hua She She Cao	12,59	–
Xin Yi	12,81	–
(Sheng) Di Huang	13,19	–
Pu Gong Ying	14,67	–
Wu Jia Pi	15,17	–
Sang Ye	15,25	–
Ze Lan	16,02	–
Tu Fu Ling	17,13	–
Huang Lian	17,57	–
Xian Mao	17,77	–
Jiang Huang	17,94	–
Zhi Shi	19,48	–
Xia Ku Cao	21,14	–
Shan Yao	21,40	–
Mang Xiao	21,94	–
Nü Zhen Zi	23,38	–
Shu Di (Huang)	24,07	–
Xiang Fu	25,31	–
Yin Chen Hao	26,22	–
Sha Ren	27,30	–
Jing Jie	29,05	–
Yi Mu Cao	31,89	–
He Huan Pi	32,98	–
Du Zhong	35,63	–
Qiang Huo	36,27	–
Fu Zi	37,91	–
Yu Jin	38,77	–
Wu Mei	39,84	–
Yan Hu Suo	39,85	–
Sang Ji Sheng	40,29	–
Bai Jiang Cao	40,48	–
Dan Shen	40,82	–
Bo He	40,92	–
Dan Zhu Ye	40,93	–
Rou Cong Rong	41,22	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ding Xiang	41,36	–
Gu Sui Bu	42,27	–
Cang Er Zi	42,74	–
Che Qian Zi	43,13	–
Mao Dong Qing	44,27	–
Huang Bai	44,32	–
Guang Huo Xiang	44,79	–
Zhi Ke	44,96	–
E Zhu	45,41	–
Hua Shi	45,71	–
Hou Po	46,19	–
Gua Lou	46,36	–
Jiao Gu Lan	46,48	–
Hong Jing Tian	47,26	–
Wang Bu Liu Xing	47,62	–
Dan Dou Chi	48,06	–
Ji Li	48,24	–
Gou Teng	48,52	–
Qing Pi	48,53	–
Yin Yang Huo	49,34	–
(Shi) Chang Pu	50,13	–

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.

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Yu Xing Cao	`G124HS244TL1`	`62889`	40	beim Lieferant
PhytoComm	Yu Xing Cao	`G124HS244TL1`	`62890`	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Yu Xing Cao*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.
- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 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
PhytoComm	Yu Xing Cao	G124HS244TL1	62889†	20
PhytoComm	Yu Xing Cao	G124HS244TL1	62890†	20

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 5 Spektren von 3 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Yu Xing Cao*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Yu Xing Cao	g124h1149122	1
Phytocomm	Yu Xing Cao	g124h1149222	1
Phytocomm	Yu Xing Cao	G124H1149222	1
Phytocomm	Yu Xing Cao	G124H1149423	2

- 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

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	160	0	24 440
Typ B	0	80	0	12 397
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 % (> 99,9700 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9403 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
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 viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62583	62583	0,00	13,92
62584	62584	0,00	13,19
62889	62889	0,00	9,38
62890	62890	0,00	8,87

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR

bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Yu Zhu**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60056-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Cang Zhu	2,61	–
Dang Gui Wei	7,93	–
Dang Gui	7,97	–
Gua Lou	8,32	–
Chen Pi	8,52	–
Chuan Xiong	10,83	–
Jin Yin Hua	12,59	–
Gou Qi Zi	12,91	–
Jie Geng	13,06	–
Yuan Zhi	13,81	–
Zhe Bei Mu	13,90	–
Tai Zi Shen	13,90	–
Bai Shao Yao	14,17	–
Pi Pa Ye	14,80	–
Ze Xie	15,07	–
Tian Hua Fen	15,25	–
Long Yan Rou	15,35	–
Mu Zei	15,66	–
San Qi	16,26	–
Fo Shou	16,50	–
Ye Jiao Teng	17,00	–
Chuang Mu Xiang	17,22	–
Ren Dong Teng	17,49	–
Suan Zao Ren	17,53	–
Mu Gua	18,26	–
Lai Fu Zi	18,31	–
Di Gu Pi	18,31	–
Shen Qu	18,40	–
Zhi Mu	18,59	–
Dan Dou Chi	18,63	–
Lian Zi	18,72	–
He Huan Pi	19,51	–
Lian Qiao	19,68	–
Ban Lan Gen	19,74	–
Tao Ren	19,86	–
Hong Jing Tian	19,91	–
Zhi Ke	20,11	–
Gu Sui Bu	20,53	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Xie Bai	20,57	–
Ren Shen	20,68	–
Ling Zhi	20,73	–
Ma Huang	20,94	–
Bai Zi Ren	21,02	–
Shan Yao	22,15	–
Fu Pen Zi	22,23	–
Lu Gen	22,42	–
Ci Wu Jia	22,48	–
Ji Li	22,71	–
Rou Gui	22,82	–
Ku Shen	22,89	–
Jiao Gu Lan	23,02	–
Gou Teng	23,22	–
Guang Huo Xiang	23,41	–
Dan Shen	23,83	–
Bai Xian Pi	24,24	–
Sheng Jiang	24,40	–
Gui Zhi	24,48	–
Tu Fu Ling	24,82	–
Shan Yu Rou	25,17	–
Hou Po	25,53	–
Ji Xue Teng	25,73	–
Fu Zi	26,20	–
Huo Ma Ren	27,89	–
Zhu Ru	29,38	–
Huang Qin	29,39	–
Fu Ling	29,76	–
Gan Cao	29,85	–
She Gan	29,96	–
Yin Yang Huo	29,99	–
Wu Wei Zi	30,40	–
Ban Xia (Jiang)	30,47	–
Chai Hu	30,53	–
Mang Xiao	31,07	–
Mao Dong Qing	31,18	–
Ma Huang Gen	32,10	–
Fu Xiao Mai	32,15	–
Che Qian Zi	32,94	–
Yan Hu Suo	33,55	–
(Fen) Bi Xie	34,10	–
Ce Bai Ye	34,41	–
Zi Hua Di Ding	35,51	–
Yu Jin	35,94	–
Mai Men Dong	36,18	–
Yi Yi Ren	36,52	–
Sang Zhi	36,56	–
Qiang Huo	37,16	–
Zhi Gan Cao	38,98	–
Fu Shen	39,63	–
Chi Shao (Yao)	39,65	–
Bo He	40,86	–
Hong Hua	41,04	–
Zhu Ling	41,05	–
Jing Jie	41,81	–
Huang Bai	44,19	–
Qing Pi	44,62	–
Sha Ren	45,44	–
Huang Lian	46,08	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Cang Er Zi	47,93	–
Chuan Lian Zi	48,88	–
Huang Qi	49,12	–

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.

Kalibrierproben

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 37 934 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.
- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Yu Zhu	G195HS087SK1	62605†	20
PhytoComm	Yu Zhu	G195HS087SK1	62606†	20

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *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	G195H0517121	1
Phytocomm	Yu Zhu	G195H0517421	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 *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	79	1	24 520
Typ B	1	36	4	12 436
Typ C	0	0	3	854

Die Substanz/Substanzgruppe *Yu 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:

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	98,7500 % (> 95,0000 %)
Typ B	99,9929 % (> 99,9631 %)	90,0000 % (> 82,5000 %)
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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62605	62605	0,00	3,29
62606	62606	0,00	2,61

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Yuan Zhi**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60100-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Shao Yao	5,02	–
Zhi Mu	6,28	–
(Huai) Niu Xi	9,44	–
Ren Shen	11,50	–
Jie Geng	11,64	–
Pi Pa Ye	11,67	–
Shan Yao	12,03	–
Ye Jiao Teng	12,38	–
Gua Lou	12,61	–
Shan Yu Rou	12,88	–
Huang Qi	12,93	–
Fo Shou	13,96	–
Zhu Ru	14,44	–
Di Gu Pi	14,53	–
Bai Zhu	15,57	–
San Qi	15,72	–
Ji Li	15,72	–
Dang Gui Wei	16,23	–
Shen Qu	16,91	–
Ku Shen	17,10	–
Fu Xiao Mai	17,32	–
He Huan Pi	17,37	–
Lian Qiao	17,74	–
Lian Zi	18,23	–
Mu Gua	18,24	–
Cang Zhu	18,27	–
Tian Hua Fen	18,59	–
Gou Qi Zi	18,73	–
Dang Gui	19,15	–
Ci Wu Jia	19,58	–
Chi Shao (Yao)	19,68	–
Rou Gui	19,68	–
Sang Zhi	19,83	–
Bai Zi Ren	20,13	–
Zhe Bei Mu	20,29	–
Sheng Jiang	20,75	–
Gui Zhi	21,81	–
Zhi Gan Cao	21,93	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tai Zi Shen	22,05	–
Mai Men Dong	22,41	–
Lai Fu Zi	22,43	–
Chuan Lian Zi	22,48	–
Fu Ling	22,56	–
Zi Su Zi	22,86	–
Ren Dong Teng	22,90	–
Ling Zhi	23,23	–
Niu Bang Zi	23,55	–
Chuan Xiong	24,03	–
Mu Zei	24,95	–
Tu Fu Ling	25,14	–
Huo Ma Ren	25,14	–
Xiang Fu	25,67	–
Yi Yi Ren	25,97	–
Jin Yin Hua	26,06	–
Yu Zhu	26,06	–
Jiao Gu Lan	26,08	–
Ban Xia (Jiang)	26,90	–
Tao Ren	26,98	–
Zhi Ke	27,10	–
Gan Cao	27,68	–
Chen Pi	28,21	–
Xie Bai	28,97	–
Mang Xiao	29,13	–
Ban Lan Gen	29,21	–
Gou Teng	29,29	–
Suan Zao Ren	29,35	–
Fu Zi	29,36	–
Ji Xue Teng	29,44	–
Wu Wei Zi	30,41	–
Bai Xian Pi	30,96	–
(Shi) Chang Pu	31,39	–
Ze Xie	31,84	–
Lu Gen	32,00	–
Chuang Mu Xiang	32,30	–
Huang Qin	32,73	–
Hou Po	32,95	–
Fu Pen Zi	33,12	–
Mao Dong Qing	33,51	–
Long Yan Rou	33,68	–
Gu Sui Bu	33,93	–
Long Dan (Cao)	34,62	–
Qin Jiao	34,75	–
Chuan Mu Tong	34,91	–
Cang Er Zi	35,27	–
Bing Lang	35,32	–
Dan Dou Chi	35,39	–
Che Qian Zi	35,71	–
Yu Jin	36,75	–
Dan Shen	36,85	–
Gan Jiang	37,15	–
Du Huo	37,26	–
Bai He	37,71	–
Yan Hu Suo	37,97	–
Bai Zhi	38,26	–
Chuan Niu Xi	38,27	–
Pu Gong Ying	38,75	–
E Zhu	39,71	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Sha Shen (Bei)	40,03	–
Ma Huang Gen	40,29	–
Dong Gua Zi	41,42	–
Ce Bai Ye	41,96	–
Qiang Huo	42,26	–
Chai Hu	42,33	–
Yin Yang Huo	42,42	–
Yi Mu Cao	42,76	–
Ju Hua	43,03	–
Fu Shen	43,05	–
Xiao Hui Xiang	43,43	–
Guang Huo Xiang	43,93	–
(Fen) Bi Xie	44,46	–
Zhu Ling	44,48	–
Hong Jing Tian	44,65	–
Wu Yao	45,54	–
Ma Huang	45,74	–
Xu Duan	47,43	–
Ba Ji Tian	47,76	–
She Gan	47,93	–
Zi Hua Di Ding	48,33	–
Bo He	48,39	–
(Bai) Dou Kou	48,65	–
Fang Feng	48,73	–
Sha Ren	49,33	–
Jiang Huang	49,71	–

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.

Kalibrierproben

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	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
PhytoComm	Yuan Zhi	G194HS306TG1	62845	40	beim Lieferant
PhytoComm	Yuan Zhi	G194HS306TG1	62846	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 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

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 24 360 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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	G194HS306SH1	62557†	20
PhytoComm	Yuan Zhi	G194HS306SH1	62558†	20
PhytoComm	Yuan Zhi	G194H1406921	62743†	20
PhytoComm	Yuan Zhi	G194H1406921	62744†	20
PhytoComm	Yuan Zhi	G194HS306TG1	62845†	20
PhytoComm	Yuan Zhi	G194HS306TG1	62846†	20

- 12 357 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Yuan Zhi	g194h140622	1
Phytocomm	Yuan Zhi	G194H1406222	1
PhytoComm	Yuan Zhi	G194H1406222	1
Phytocomm	Yuan Zhi	G194H1406522	2
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.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	3	240	0	24 357
Typ B	5	119	1	12 352
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	99,9786 % (> 99,9635 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	99,9381 % (> 99,9082 %)	99,1667 % (> 96,6667 %)
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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62557	62557	0,00	5,02
62558	62558	0,00	5,32
62743	62743	0,00	9,44
62744	62744	0,00	9,63
62845	62845	0,00	8,39
62846	62846	0,00	8,02

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ze Lan**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60322-2022-02-15`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ze Lan; Lycopi lucidi herba

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ze Lan* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Ze Lan	1	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ze Lan* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ze 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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Xi Xian Cao	7,91	–
Tu Fu Ling	8,87	–
Pu Gong Ying	10,91	–
Yin Chen Hao	11,69	–
Huang Lian	12,38	–
Xin Yi	15,15	–
Sang Ye	18,24	–
Sha Ren	18,28	–
Bai Jiang Cao	18,34	–
Zhi Ke	18,37	–
Shan Yao	19,40	–
Yu Jin	19,49	–
Nü Zhen Zi	20,08	–
Jiao Gu Lan	20,11	–
Du Zhong	20,74	–
Zhi Shi	21,06	–
Bai Hua She She Cao	22,14	–
Dan Shen	22,35	–
Fu Zi	22,62	–
Yu Xing Cao	22,67	–
Jiang Huang	24,60	–
Hu Zhang	25,13	–
Mao Dong Qing	25,67	–
Bo He	25,85	–
Qiang Huo	25,93	–
Che Qian Zi	26,02	–
Huang Bai	27,81	–
Chai Hu	28,91	–
Mang Xiao	29,31	–
Han Lian Cao	29,98	–
Bai Xian Pi	30,01	–
Hou Po	30,53	–
Ye Jiao Teng	30,73	–
Yin Yang Huo	32,65	–
Yan Hu Suo	32,87	–
Zi Hua Di Ding	33,04	–
Wu Mei	33,09	–
Dan Dou Chi	33,27	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ling Zhi	34,40	–
Cang Er Zi	34,89	–
Hong Jing Tian	35,30	–
Qing Hao	35,91	–
Wu Wei Zi	35,98	–
Fu Pen Zi	36,04	–
Di Gu Pi	36,05	–
Qing Pi	36,46	–
Pi Pa Ye	37,37	–
Wang Bu Liu Xing	37,78	–
Jin Yin Hua	38,13	–
Chuang Mu Xiang	38,60	–
Ce Bai Ye	38,85	–
He Huan Pi	39,27	–
E Zhu	39,35	–
Yi Mu Cao	39,97	–
Jing Jie	40,17	–
Lian Zi	40,67	–
Ma Huang	40,70	–
Xiang Fu	42,38	–
Chuan Xiong	42,55	–
Zi Su Zi	42,65	–
(Shi) Chang Pu	43,00	–
Suan Zao Ren	43,24	–
Ren Dong Teng	43,66	–
Bai Shao Yao	43,79	–
Ji Xue Teng	44,32	–
Niu Bang Zi	45,64	–
Ji Li	45,94	–
Sha Shen (Bei)	47,02	–
Tian Hua Fen	47,08	–
Gua Lou	47,25	–
Lian Qiao	47,95	–
(Bai) Dou Kou	48,17	–
Gu Sui Bu	48,74	–
Sang Ji Sheng	48,89	–
Shen Qu	49,17	–
Ren Shen	49,21	–
Xia Ku Cao	49,24	–
Chi Shao (Yao)	49,48	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ze Lan* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ze Lan* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Ze Lan	G268HS321TK1	62813	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ze Lan	G268HS321TK1	62814	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ze Lan*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Ze 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	Ze Lan	G268HS321TK1	62813†	20
PhytoComm	Ze Lan	G268HS321TK1	62814†	20

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Ze Lan*.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

- 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	Ze Lan	g268h1606221	1
Phytocomm	Ze Lan	G268H1606221	1
PhytoComm	Ze Lan	G268H1606221	1
Phytocomm	Ze Lan	G268H1606421	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 *Ze Lan* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ze 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	80	0	24 520
Typ B	2	40	0	12 435
Typ C	0	0	4	853

Die Substanz/Substanzgruppe *Ze Lan* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	99,9881 % (> 99,9584 %)	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 viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62813	62813	0,00	8,87
62814	62814	0,00	7,91

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Ze Xie**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`10004523-2022-02-15`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Ze Xie; Alismatis rhizoma

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Ze Xie* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Ze Xie	1	0	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Ze Xie* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Ze Xie* 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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Pi Pa Ye	6,08	–
Gua Lou	6,62	–
Tian Hua Fen	7,83	–
Ren Dong Teng	8,13	–
Bai Shao Yao	8,61	–
Fu Zi	8,75	–
Mu Zei	8,80	–
Shen Qu	8,87	–
Shan Yao	9,02	–
Lian Qiao	9,27	–
Tai Zi Shen	9,51	–
Zhe Bei Mu	9,75	–
Chuan Xiong	10,33	–
Ban Lan Gen	10,40	–
Jin Yin Hua	10,92	–
Ling Zhi	11,91	–
Chen Pi	12,10	–
He Huan Pi	12,19	–
Huo Ma Ren	12,30	–
Lai Fu Zi	12,46	–
Gu Sui Bu	12,51	–
Ye Jiao Teng	12,56	–
Ji Li	12,61	–
Fu Pen Zi	12,89	–
Yuan Zhi	13,40	–
Lian Zi	13,43	–
Lu Gen	13,86	–
Dan Dou Chi	13,97	–
Bai Zi Ren	14,04	–
Yu Zhu	14,40	–
Suan Zao Ren	14,54	–
Tao Ren	14,54	–
Cang Zhu	14,55	–
Hou Po	15,01	–
Gui Zhi	15,47	–
Ji Xue Teng	15,47	–
Jiao Gu Lan	15,65	–
Dang Gui Wei	15,96	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Di Gu Pi	16,06	–
Sheng Jiang	16,13	–
Ci Wu Jia	16,18	–
Dang Gui	16,40	–
Jie Geng	16,57	–
Dan Shen	16,85	–
Guang Huo Xiang	16,97	–
Gou Teng	17,03	–
Fu Ling	17,59	–
San Qi	18,01	–
Yan Hu Suo	18,78	–
She Gan	19,09	–
Hong Jing Tian	19,11	–
Ce Bai Ye	19,44	–
Zhi Ke	19,46	–
Ma Huang	19,71	–
Che Qian Zi	19,76	–
Zhu Ru	20,09	–
Chai Hu	20,24	–
Yin Yang Huo	20,28	–
Bai Xian Pi	20,31	–
Gou Qi Zi	20,34	–
Tu Fu Ling	20,55	–
Rou Gui	20,67	–
Ren Shen	20,88	–
Yu Jin	21,09	–
Ku Shen	21,44	–
Fo Shou	21,72	–
(Fen) Bi Xie	21,86	–
Mao Dong Qing	22,00	–
Ban Xia (Jiang)	22,07	–
Wu Wei Zi	22,46	–
Zhu Ling	23,00	–
Zhi Mu	23,02	–
Gan Cao	23,05	–
Qiang Huo	24,73	–
Zhi Gan Cao	25,94	–
Shan Yu Rou	26,00	–
Yi Yi Ren	26,20	–
Fu Xiao Mai	26,47	–
Huang Qin	26,60	–
Ma Huang Gen	27,24	–
Chuang Mu Xiang	27,27	–
Mu Gua	27,57	–
Xie Bai	27,60	–
Long Yan Rou	28,71	–
Zi Hua Di Ding	30,74	–
Qing Pi	30,78	–
Mang Xiao	32,15	–
Jing Jie	32,57	–
Huang Lian	33,96	–
Bo He	34,18	–
Sang Zhi	34,81	–
Chi Shao (Yao)	36,29	–
Sha Ren	36,65	–
Fu Shen	37,60	–
Huang Bai	38,04	–
Du Zhong	38,31	–
Hong Hua	42,35	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Cang Er Zi	43,42	–
Bai Jiang Cao	49,84	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Ze Xie* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Ze Xie* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Ze Xie	`G011HS320TG1`	`62955`	40	beim Lieferant
PhytoComm	Ze Xie	`G011HS320TG1`	`62956`	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 80 Spektren von 2 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Ze Xie*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 1 verschiedenen Chargen.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *Ze Xie*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Ze Xie	G011HS320TG1	62955†	20
PhytoComm	Ze Xie	G011HS320TG1	62956†	20

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 9 Spektren von 5 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Ze Xie*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Ze Xie	g011h1605122	1
PhytoComm	Ze Xie	G011H1605122	1
Phytocomm	Ze Xie	G011H1605422	1
Phytocomm	Ze Xie	G011H1605521	5
PhytoComm	Ze Xie	G011H1605521	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 *Ze Xie* mittels NIR-Spektroskopie mit *Apo-Ident* von allen anderen Substanzen unterscheidbar ist. Dazu wurden alle relevanten Spektren der verschiedensten Substanzen auf Übereinstimmung mit *Ze Xie* geprüft und die Richtigkeit der Ergebnisse bewertet. Die folgende Tabelle schlüsselt die Anzahlen der richtigen und falschen Ergebnisse nach dem zu erwartenden Ergebnis (*positiv*/*negativ*) und des Typs der Validierungsspektren ($A/B/C$) auf.

	Falsch-Positiv	Richtig-Positiv	Falsch-Negativ	Richtig-Negativ
Typ A	0	79	1	24 520
Typ B	0	37	3	12 437
Typ C	0	0	9	848

Die Substanz/Substanzgruppe *Ze Xie* ist eindeutig von allen anderen Substanzen unterscheidbar. Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	98,7500 % (> 95,0000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	92,5000 % (> 85,0000 %)
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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62955	62955	0,00	6,08
62956	62956	0,00	6,55

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Zhe Bei Mu**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`50388-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Zhe Bei Mu	2	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Zhe Bei Mu* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Lian Qiao	5,12	–
Fu Zi	6,06	–
Tian Hua Fen	6,44	–
Ling Zhi	6,71	–
Pi Pa Ye	6,88	–
Bai Shao Yao	7,15	–
Ji Li	7,18	–
Shan Yao	7,37	–
Bai Zi Ren	7,93	–
Tai Zi Shen	9,64	–
He Huan Pi	10,04	–
Ze Xie	10,14	–
Jin Yin Hua	10,26	–
Di Gu Pi	11,03	–
Hou Po	11,45	–
Ren Dong Teng	11,89	–
Lai Fu Zi	12,02	–
Gua Lou	12,05	–
Ban Xia (Jiang)	12,16	–
Ye Jiao Teng	12,27	–
Gu Sui Bu	12,79	–
Huo Ma Ren	12,89	–
Mu Zei	12,95	–
Sheng Jiang	12,97	–
Shen Qu	13,00	–
Yan Hu Suo	14,00	–
Chuan Xiong	14,29	–
Tao Ren	14,32	–
Zhu Ru	14,33	–
Lian Zi	14,73	–
Ji Xue Teng	15,35	–
Jiao Gu Lan	15,41	–
Ku Shen	15,54	–
Gui Zhi	15,75	–
Yi Yi Ren	15,75	–
Fu Pen Zi	16,46	–
Che Qian Zi	16,49	–
Ci Wu Jia	16,53	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fu Xiao Mai	16,66	–
Cang Zhu	16,67	–
Tu Fu Ling	16,99	–
Ren Shen	17,33	–
San Qi	17,44	–
Yuan Zhi	17,46	–
Yu Jin	17,49	–
Rou Gui	17,52	–
Chai Hu	17,52	–
Fu Ling	17,58	–
Wu Wei Zi	18,11	–
Suan Zao Ren	19,13	–
Ban Lan Gen	19,52	–
Zhu Ling	19,69	–
Ce Bai Ye	19,94	–
Dan Shen	20,02	–
Chen Pi	20,56	–
Lu Gen	20,60	–
Mao Dong Qing	20,71	–
Gou Teng	20,87	–
Dan Dou Chi	21,47	–
Dang Gui	22,44	–
Guang Huo Xiang	22,70	–
She Gan	22,81	–
Fo Shou	22,81	–
Bai Xian Pi	22,95	–
Zhi Ke	23,04	–
Qing Pi	23,51	–
Dang Gui Wei	23,96	–
Yu Zhu	24,12	–
Yin Yang Huo	24,49	–
Qiang Huo	24,73	–
Huang Qin	24,77	–
Gan Cao	24,83	–
Shan Yu Rou	25,13	–
Zhi Gan Cao	25,56	–
Xie Bai	25,76	–
Jie Geng	26,04	–
Gou Qi Zi	26,12	–
Ma Huang	26,45	–
Zhi Mu	26,87	–
(Fen) Bi Xie	28,78	–
Du Zhong	29,22	–
Hong Jing Tian	29,45	–
Zi Hua Di Ding	29,72	–
Chuang Mu Xiang	30,52	–
Huang Lian	31,12	–
Ma Huang Gen	32,22	–
Fu Shen	32,45	–
Mang Xiao	33,12	–
Mu Gua	34,03	–
Bo He	36,97	–
Sha Ren	37,47	–
Jing Jie	37,71	–
Chi Shao (Yao)	37,88	–
Sang Zhi	38,65	–
Cang Er Zi	39,46	–
Sang Ye	39,92	–
Long Yan Rou	41,39	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Huang Bai	41,65	–
Hong Hua	43,36	–
Qing Hao	43,89	–
Bai Jiang Cao	48,41	–

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.

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Zhe Bei Mu	G108HS138TT1	63027	40	beim Lieferant
PhytoComm	Zhe Bei Mu	G108HS138TT1	63028	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zhe Bei Mu*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zhe Bei Mu*.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese 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
PhytoComm	Zhe Bei Mu	G108HS138TT1	63027†	20
PhytoComm	Zhe Bei Mu	G108HS138TT1	63028†	20

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	G108H0712321	1
Phytocomm	Zhe Bei Mu	G108H0712422	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.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem 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	160	0	24 440
Typ B	1	77	3	12 396
Typ C	0	0	2	855

Die Substanz/Substanzgruppe *Zhe Bei Mu* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9700 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	99,9952 % (> 99,9654 %)	96,2500 % (> 92,5000 %)
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 viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62687	62687	0,00	6,44
62688	62688	0,00	7,15
63027	63027	0,00	5,58
63028	63028	0,00	5,12

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Zhi Gan Cao**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60016-2022-02-15`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Zhi Gan Cao; Glycyrrhizae radix et rhizoma praeparata cum melle

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Zhi Gan Cao* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Zhi Gan Cao	2	0	2

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Zhi Gan Cao* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *Zhi 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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Huang Qi	6,59	–
Jin Yin Hua	7,15	–
Hong Jing Tian	7,38	–
Zi Hua Di Ding	9,60	–
Gan Cao	10,58	–
Jiao Gu Lan	11,16	–
Bai Zhu	11,29	–
Zhi Ke	11,68	–
Ban Lan Gen	11,83	–
Dan Shen	12,44	–
Dan Dou Chi	13,24	–
Hong Hua	13,82	–
Hou Po	14,18	–
Mu Gua	14,47	–
Jie Geng	14,56	–
Guang Huo Xiang	15,52	–
Ma Huang	15,57	–
Gou Qi Zi	15,87	–
Fu Zi	15,97	–
Chuan Xiong	15,97	–
Fu Pen Zi	16,01	–
Gua Lou	16,40	–
Qing Pi	16,75	–
Long Dan (Cao)	16,76	–
Chi Shao (Yao)	16,79	–
Chuang Mu Xiang	16,87	–
Shan Yao	17,16	–
Qiang Huo	17,67	–
Qin Jiao	17,67	–
(Huai) Niu Xi	17,70	–
Pi Pa Ye	17,74	–
Wu Wei Zi	17,95	–
Gu Sui Bu	18,20	–
Ren Dong Teng	18,27	–
Chai Hu	18,29	–
Suan Zao Ren	18,29	–
Bo He	18,32	–
Tian Hua Fen	18,38	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Cang Zhu	18,90	–
Yan Hu Suo	18,92	–
Yin Yang Huo	19,16	–
Sang Zhi	19,22	–
Chuan Lian Zi	19,26	–
She Gan	19,32	–
Ye Jiao Teng	19,63	–
Yuan Zhi	19,81	–
Huang Bai	19,82	–
Ren Shen	19,85	–
Mu Zei	20,22	–
Di Gu Pi	20,87	–
Bai Shao Yao	21,15	–
Lian Qiao	21,36	–
Sha Ren	21,65	–
Ku Shen	21,86	–
Ze Xie	22,28	–
Lu Gen	22,34	–
Mao Dong Qing	23,06	–
Chen Pi	23,33	–
Ji Li	23,99	–
Zhe Bei Mu	24,33	–
Huang Lian	24,77	–
Jing Jie	24,91	–
Lian Zi	24,97	–
Ce Bai Ye	25,16	–
Du Zhong	25,28	–
Shan Yu Rou	25,67	–
He Huan Pi	25,96	–
Qing Hao	26,20	–
Bai Xian Pi	26,25	–
Huang Qin	26,44	–
Xie Bai	26,45	–
Dang Gui	26,51	–
Sang Ye	27,45	–
Bai He	27,67	–
Yu Jin	27,93	–
Che Qian Zi	28,03	–
Shen Qu	28,11	–
Ji Xue Teng	28,47	–
Mang Xiao	28,58	–
Yu Zhu	28,64	–
Zi Su Zi	29,69	–
Bing Lang	30,05	–
Tao Ren	30,16	–
Long Yan Rou	30,49	–
Chuan Mu Tong	30,60	–
Cang Er Zi	30,95	–
San Qi	30,99	–
Bai Jiang Cao	31,12	–
Tai Zi Shen	31,20	–
Ling Zhi	31,21	–
Zhu Ling	31,65	–
Tu Fu Ling	31,76	–
Dang Gui Wei	31,78	–
(Fen) Bi Xie	31,86	–
Gou Teng	31,94	–
Chuan Niu Xi	32,41	–
Sheng Jiang	32,63	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gui Zhi	33,13	–
Bai Zhi	33,36	–
Bai Zi Ren	33,41	–
Rou Gui	33,48	–
Lai Fu Zi	33,59	–
Sha Shen (Bei)	34,17	–
(Shi) Chang Pu	35,07	–
Huo Ma Ren	35,98	–
Fu Ling	36,15	–
Gan Jiang	36,89	–
Zhi Mu	37,12	–
Ci Wu Jia	38,85	–
E Zhu	38,86	–
Pu Gong Ying	39,05	–
Ze Lan	41,12	–
Ban Zhi Lian	41,52	–
Ban Xia (Jiang)	43,43	–
Zhu Ru	43,86	–
Mi Huan Jun	43,96	–
Niu Bang Zi	44,48	–
Ma Huang Gen	44,77	–
Mai Ya	46,08	–
Ju Hua	47,82	–
Fang Feng	47,89	–
Yi Yi Ren	48,75	–
Wu Mei	48,83	–
Xiang Fu	49,54	–
Xi Xian Cao	50,00	–

Die Liste bricht nach der ersten Substanz mit einem *Mahalanobis-Abstand* über 50 ab. Wird die Substanz/Substanzgruppe *Zhi Gan Cao* in einem Zweite-Stufe-Modell gegen kritische Nachbarn abgegrenzt, so folgen alle verbleibenden Substanzen des Zweite-Stufe-Modells.

Kalibrierproben

In die Generierung der chemometrischen Modelle gehen ausschließlich Spektren ein, die durch die *HiperScan GmbH* an rückführbaren Proben aufgenommen werden. Von der Substanz/Substanzgruppe *Zhi Gan Cao* sind folgende Proben eingegangen:

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Zhi Gan Cao	G118HS089SV2	62869	40	beim Lieferant
PhytoComm	Zhi Gan Cao	G118HS089SV2	62870	40	beim Lieferant
PhytoComm	Zhi Gan Cao	G118H0881923	62899	40	beim Lieferant
PhytoComm	Zhi Gan Cao	G118H0881923	62900	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zhi Gan Cao*. Diese Proben

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 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	Zhi Gan Cao	G118HS089SV2	62869†	20
PhytoComm	Zhi Gan Cao	G118HS089SV2	62870†	20
PhytoComm	Zhi Gan Cao	G118H0881923	62899†	20
PhytoComm	Zhi Gan Cao	G118H0881923	62900†	20

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Zhi Gan 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.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Zhi Gan Cao	g118h0881322	1
PhytoComm	Zhi Gan Cao	G118H0881322	1
Phytocomm	Zhi Gan Cao	G118H0881522	4

- 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 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 *Zhi 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	24 440
Typ B	0	80	0	12 397
Typ C	4	3	3	847

Die Substanz/Substanzgruppe *Zhi Gan 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 % (> 99,9700 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9403 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,7708 % (> 99,1837 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62869	62869	0,00	7,15
62870	62870	0,00	7,72
62899	62899	0,00	7,21
62900	62900	0,00	6,59

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 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Zhi Ke**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60158-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Jin Yin Hua	9,70	–
Gan Cao	12,22	–
Zhi Gan Cao	12,60	–
Lian Qiao	13,07	–
Jiao Gu Lan	13,27	–
Hou Po	13,83	–
Ma Huang	14,44	–
Zi Hua Di Ding	14,77	–
Ku Shen	15,89	–
Dan Dou Chi	17,09	–
Ban Lan Gen	17,57	–
Zhe Bei Mu	17,88	–
Cang Zhu	17,97	–
Yan Hu Suo	18,01	–
Fu Zi	18,43	–
Wu Wei Zi	18,59	–
Pi Pa Ye	18,63	–
San Qi	18,63	–
Fu Pen Zi	18,71	–
Guang Huo Xiang	18,95	–
Hong Jing Tian	19,22	–
Dan Shen	19,32	–
Yin Yang Huo	19,75	–
Shan Yao	19,83	–
Yu Zhu	19,88	–
Tian Hua Fen	19,99	–
Gou Qi Zi	20,10	–
Ye Jiao Teng	20,17	–
Suan Zao Ren	20,98	–
Qing Pi	21,26	–
Chuang Mu Xiang	21,64	–
Gua Lou	21,90	–
Dang Gui	22,21	–
Chai Hu	22,63	–
Tai Zi Shen	22,89	–
Shan Yu Rou	23,03	–
Qiang Huo	23,11	–
Lu Gen	23,74	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Lai Fu Zi	24,24	–
Ren Dong Teng	24,26	–
Hong Hua	24,26	–
Bai Shao Yao	25,25	–
He Huan Pi	25,27	–
Huang Lian	25,37	–
Mu Zei	25,42	–
Chuan Xiong	25,48	–
She Gan	25,80	–
Huang Qin	25,81	–
Ling Zhi	25,82	–
Ze Xie	26,14	–
Bo He	26,35	–
Bai Zi Ren	27,07	–
Xie Bai	27,13	–
Huang Bai	27,26	–
Sha Ren	27,41	–
Ren Shen	27,79	–
Di Gu Pi	28,37	–
Chen Pi	28,59	–
Gu Sui Bu	28,96	–
Jing Jie	29,13	–
Ji Li	29,30	–
Lian Zi	29,34	–
Jie Geng	30,00	–
Sang Ye	30,15	–
Tao Ren	30,44	–
Mang Xiao	30,75	–
Qing Hao	31,26	–
Dang Gui Wei	31,30	–
Yuan Zhi	31,39	–
Che Qian Zi	31,69	–
Du Zhong	31,77	–
Bai Xian Pi	32,60	–
Ce Bai Ye	32,83	–
Mu Gua	32,94	–
Mao Dong Qing	33,15	–
Ji Xue Teng	33,82	–
Zhi Mu	34,40	–
Bai Jiang Cao	35,01	–
Rou Gui	35,15	–
Chi Shao (Yao)	35,21	–
Cang Er Zi	35,88	–
Yu Jin	36,73	–
Huo Ma Ren	37,63	–
Gui Zhi	37,68	–
Sheng Jiang	38,25	–
Zhu Ru	40,26	–
Ci Wu Jia	40,47	–
Zhu Ling	40,59	–
Shen Qu	40,97	–
(Fen) Bi Xie	41,06	–
Gou Teng	41,06	–
Yi Yi Ren	43,09	–
Fu Ling	43,42	–
Tu Fu Ling	43,57	–
Ze Lan	45,87	–
Long Yan Rou	47,86	–
Pu Gong Ying	48,36	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fu Xiao Mai	48,39	–
Wu Mei	48,91	–
Ban Xia (Jiang)	48,99	–
Ban Zhi Lian	49,40	–

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.

Kalibrierproben

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 37 934 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.

- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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*.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese 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

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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 *Zhi Ke*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 2 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Zhi Ke	G043H0921221	1
Phytocomm	Zhi Ke	G043H0921422	2

- 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.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem 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	160	0	24 440
Typ B	0	80	0	12 397
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 % (> 99,9700 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9403 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ C	99,7674 % (> 99,1814 %)	k.A. (k.A.)

Damit jede Substanz unabhängig von der Anzahl der zur Verfügung stehenden Spektren mit dem gleichen Gewicht eingeht, wird jedes Spektrum mit dem Kehrwert dieser Anzahl gewichtet. (Kommen viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62439	62439	0,00	10,67
62440	62440	0,00	9,70
62703	62703	0,00	13,07
62704	62704	0,00	13,19

Die Identität einer Probe wird mittels NIR bestätigt, wenn der Abstand zur nächsten Fremdprobe mindestens 50 % größer ist, als der Abstand zu einer Referenzprobe, deren Identität mittels Laborprüfung belegt wurde. Dieses Kriterium wird immer in dem chemometrischen Modell betrachtet, das alle Substanzen der Substanzklasse enthält, selbst dann wenn eine Zweite Stufe eine Untergruppe von ähnlichen Substanzen auflöst und dabei die Abstände untereinander vergrößert. Die mittels NIR bestätigten Proben untermauern die statistische Streuung der originalen Referenzsubstanz, können aber keine neuen Aspekte bzw. Ausprägungsformen der Substanz hinzufügen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Zhi Mu**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60196-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yuan Zhi	2,72	–
Bai Shao Yao	7,11	–
Jie Geng	9,53	–
Pi Pa Ye	10,47	–
Shan Yao	10,90	–
Dang Gui Wei	12,78	–
San Qi	13,04	–
Fo Shou	13,33	–
Ren Shen	14,03	–
Gua Lou	14,39	–
Zhu Ru	14,55	–
Ye Jiao Teng	14,61	–
Ku Shen	14,74	–
Ji Li	14,99	–
Di Gu Pi	15,42	–
Mu Gua	15,67	–
Shen Qu	15,69	–
Fu Xiao Mai	16,47	–
Cang Zhu	16,93	–
Lian Zi	17,30	–
Dang Gui	18,50	–
He Huan Pi	18,62	–
Shan Yu Rou	19,14	–
Tian Hua Fen	19,64	–
Bai Zi Ren	19,69	–
Sheng Jiang	19,91	–
Rou Gui	19,94	–
Chuan Xiong	20,23	–
Ci Wu Jia	20,47	–
Lai Fu Zi	20,62	–
Lian Qiao	20,73	–
Fu Ling	21,43	–
Zhe Bei Mu	21,59	–
Ling Zhi	21,62	–
Gui Zhi	21,92	–
Ren Dong Teng	21,99	–
Gou Qi Zi	22,34	–
Tu Fu Ling	22,34	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Mu Zei	22,53	–
Yu Zhu	22,74	–
Tai Zi Shen	23,09	–
Huo Ma Ren	23,39	–
Xie Bai	24,31	–
Chen Pi	25,01	–
Jiao Gu Lan	25,61	–
Yi Yi Ren	25,85	–
Ban Lan Gen	26,20	–
Suan Zao Ren	26,36	–
Jin Yin Hua	26,39	–
Tao Ren	26,40	–
Mai Men Dong	26,84	–
Mao Dong Qing	28,49	–
Fu Zi	29,34	–
Gou Teng	29,40	–
Ban Xia (Jiang)	29,53	–
Bai Xian Pi	29,63	–
Zhi Ke	30,13	–
Hou Po	30,51	–
Chuang Mu Xiang	30,74	–
Wu Wei Zi	30,81	–
Lu Gen	30,81	–
Ze Xie	30,83	–
Dan Dou Chi	31,28	–
Ji Xue Teng	31,56	–
Fu Pen Zi	31,93	–
Long Yan Rou	32,13	–
Dan Shen	33,22	–
Mang Xiao	33,54	–
Gu Sui Bu	33,57	–
Che Qian Zi	34,10	–
Huang Qin	34,56	–
Gan Cao	35,16	–
Yu Jin	36,30	–
Ma Huang Gen	38,21	–
Yan Hu Suo	38,92	–
Chai Hu	39,50	–
Hong Jing Tian	39,90	–
Ce Bai Ye	40,51	–
(Fen) Bi Xie	41,75	–
Yin Yang Huo	41,79	–
Guang Huo Xiang	42,66	–
Ma Huang	43,25	–
Fu Shen	43,50	–
Zhu Ling	43,84	–
Sang Zhi	44,43	–
Qiang Huo	45,88	–
Chi Shao (Yao)	46,88	–
She Gan	47,11	–
Qing Pi	50,08	–

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.

Kalibrierproben

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	G019HS153SW1	62959	40	beim Lieferant
PhytoComm	Zhi Mu	G019HS153SW1	62960	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 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.
- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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	G019HS153SW1	62959†	20
PhytoComm	Zhi Mu	G019HS153SW1	62960†	20

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	77	3	24 520
Typ B	0	36	4	12 437
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 % (> 99,9701 %)	96,2500 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	90,0000 % (> 82,5000 %)
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 viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto 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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62959	62959	0,00	2,72
62960	62960	0,00	3,34

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Zhi Shi**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60145-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Zhi Shi	3	0	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Zhi Shi* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yin Chen Hao	4,44	–
Sang Ye	6,02	–
Hu Zhang	8,78	–
Bai Hua She She Cao	8,88	–
Xin Yi	9,68	–
Xia Ku Cao	10,29	–
Ze Lan	12,69	–
Pu Gong Ying	13,61	–
Yu Xing Cao	15,48	–
Shan Yao	15,81	–
Nü Zhen Zi	16,12	–
Huang Lian	16,23	–
Han Lian Cao	16,26	–
Sha Ren	17,30	–
Bai Jiang Cao	17,72	–
Tu Fu Ling	21,58	–
Xi Xian Cao	21,76	–
Wu Mei	22,17	–
Qiang Huo	23,32	–
Huang Bai	24,57	–
Mang Xiao	24,76	–
Rou Cong Rong	25,55	–
Yi Mu Cao	26,30	–
Fu Zi	27,36	–
Jiang Huang	27,78	–
Du Zhong	28,13	–
Zi Hua Di Ding	28,20	–
Qing Pi	28,45	–
Bo He	29,34	–
Hong Jing Tian	29,52	–
Mao Dong Qing	29,81	–
Dan Shen	30,48	–
Qing Hao	30,52	–
Jing Jie	31,16	–
Ma Huang	31,20	–
Sang Ji Sheng	31,42	–
Zhi Ke	32,08	–
Hong Hua	32,40	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gu Sui Bu	32,45	–
Wu Wei Zi	32,96	–
He Huan Pi	33,36	–
Hou Po	33,42	–
Chai Hu	33,65	–
Dan Dou Chi	33,90	–
Gou Teng	34,77	–
Fu Pen Zi	36,02	–
Yin Yang Huo	36,87	–
Jiao Gu Lan	37,00	–
Cang Er Zi	37,29	–
Xiang Fu	38,18	–
Gan Cao	38,62	–
Che Qian Zi	40,17	–
Ye Jiao Teng	40,17	–
Yu Jin	40,74	–
Xuan Fu Hua	41,37	–
Chuang Mu Xiang	41,55	–
Niu Bang Zi	41,61	–
Zi Su Zi	41,71	–
Jin Yin Hua	42,05	–
Ce Bai Ye	42,38	–
Wang Bu Liu Xing	42,38	–
He Shou Wu	42,71	–
Wu Zhu Yu	43,69	–
Sang Bai Pi	44,04	–
Ju Hua	44,24	–
Yan Hu Suo	45,48	–
Shan Yu Rou	46,05	–
Gua Lou	46,50	–
Suan Zao Ren	46,52	–
Dan Zhu Ye	47,13	–
Bu Gu Zhi	47,57	–
Xuan Shen	47,88	–
Chuan Xiong	48,11	–
Lian Qiao	48,32	–
Zhe Bei Mu	48,32	–
Di Gu Pi	49,17	–
Xiao Hui Xiang	49,77	–
Zhi Gan Cao	50,06	–

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.

Kalibrierproben

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	G044HS168SK1	62655	40	beim Lieferant
PhytoComm	Zhi Shi	G044HS168SK1	62656	40	beim Lieferant
PhytoComm	Zhi Shi	G044HS168ST1	62979	40	beim Lieferant
PhytoComm	Zhi Shi	G044HS168ST1	62980	40	beim Lieferant

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren	Zertifikat
PhytoComm	Zhi Shi	G044HS168TK1	62981	40	beim Lieferant
PhytoComm	Zhi Shi	G044HS168TK1	62982	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 240 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zhi Shi*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 3 verschiedenen Chargen.

- 24 360 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 120 Spektren von 6 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zhi 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	G044HS168SK1	62655†	20
PhytoComm	Zhi Shi	G044HS168SK1	62656†	20
PhytoComm	Zhi Shi	G044HS168ST1	62979†	20
PhytoComm	Zhi Shi	G044HS168ST1	62980†	20
PhytoComm	Zhi Shi	G044HS168TK1	62981†	20
PhytoComm	Zhi Shi	G044HS168TK1	62982†	20

- 12 357 Spektren aus insgesamt 306 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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	g044h0922221	1
Phytocomm	Zhi Shi	G044H0922221	2
PhytoComm	Zhi Shi	G044H0922221	3
phytocomm	Zhi Shi	g044h0922321	1
Phytocomm	Zhi Shi	G044H0922321	2
PhytoComm	Zhi Shi	G044H0922321	2
Phytocomm	Zhi Shi	G044H0922521	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	240	0	24 360
Typ B	0	118	2	12 357
Typ C	0	0	14	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:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9699 %)	100,0000 % (> 97,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9402 %)	98,3333 % (> 95,8333 %)
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

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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62655	62655	0,00	11,00
62656	62656	0,00	10,29
62979	62979	0,00	8,88
62980	62980	0,00	8,78
62981	62981	0,00	5,50
62982	62982	0,00	4,44

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Zhu Ling**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`10002254-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ling Zhi	6,86	–
Ren Dong Teng	7,03	–
Bai Xian Pi	7,35	–
Dan Dou Chi	8,49	–
Rou Gui	10,47	–
Gou Teng	10,81	–
She Gan	11,13	–
(Fen) Bi Xie	11,32	–
Huo Ma Ren	11,45	–
Ye Jiao Teng	11,52	–
Bai Shao Yao	11,96	–
Lian Zi	12,21	–
He Huan Pi	12,26	–
Ce Bai Ye	12,72	–
Lu Gen	13,11	–
Yi Yi Ren	13,29	–
Ma Huang Gen	13,42	–
Gui Zhi	13,63	–
Fu Ling	13,84	–
Sheng Jiang	14,29	–
Yu Jin	14,47	–
Guang Huo Xiang	14,66	–
Mao Dong Qing	14,68	–
Yin Yang Huo	15,00	–
Ji Xue Teng	15,35	–
Tu Fu Ling	15,43	–
Shen Qu	15,59	–
Mu Zei	16,25	–
Ji Li	16,55	–
Fu Xiao Mai	16,79	–
Chai Hu	16,87	–
Yan Hu Suo	17,11	–
Gu Sui Bu	17,69	–
Tai Zi Shen	18,06	–
Dan Shen	18,51	–
Chuan Xiong	18,93	–
Che Qian Zi	19,05	–
Tian Hua Fen	19,24	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Tao Ren	19,57	–
Fu Zi	19,80	–
Lian Qiao	19,85	–
Fo Shou	20,01	–
Zhe Bei Mu	20,70	–
Hou Po	20,91	–
Pi Pa Ye	20,95	–
Shan Yao	21,00	–
Ci Wu Jia	21,19	–
Jing Jie	21,92	–
Ban Xia (Jiang)	22,60	–
Qiang Huo	22,86	–
Suan Zao Ren	23,30	–
Fu Pen Zi	24,23	–
Di Gu Pi	24,28	–
Zi Hua Di Ding	24,75	–
Jiao Gu Lan	25,03	–
Gua Lou	25,14	–
Gan Cao	25,24	–
Ma Huang	25,28	–
Sha Ren	25,41	–
Bai Zi Ren	25,53	–
Fu Shen	26,50	–
Jin Yin Hua	26,59	–
Zhu Ru	27,02	–
Hong Jing Tian	28,25	–
Ban Lan Gen	29,57	–
Yuan Zhi	29,63	–
Du Zhong	29,63	–
Chen Pi	30,20	–
Lai Fu Zi	30,79	–
Zhi Ke	31,11	–
Cang Zhu	32,26	–
Huang Lian	32,84	–
Mang Xiao	32,87	–
Ze Xie	33,61	–
Ren Shen	33,70	–
Wu Wei Zi	33,79	–
Yu Zhu	33,81	–
Bo He	33,82	–
Qing Pi	35,20	–
Zhi Gan Cao	36,71	–
Dang Gui Wei	37,35	–
Huang Bai	37,53	–
Chuang Mu Xiang	38,26	–
Sang Zhi	39,97	–
Jie Geng	40,59	–
Dang Gui	41,11	–
Huang Qin	41,60	–
San Qi	41,99	–
Gou Qi Zi	43,55	–
Qing Hao	46,75	–
Long Yan Rou	47,06	–
Shan Yu Rou	47,19	–
Chi Shao (Yao)	47,24	–
Bai Jiang Cao	47,82	–
Ban Zhi Lian	49,73	–
Xie Bai	49,78	–
Bai Zhu	49,97	–

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.

Kalibrierproben

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	G199HS318TK1	62847	40	beim Lieferant
PhytoComm	Zhu Ling	G199HS318TK1	62848	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 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.
- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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	G199HS318TK1	62847†	20
PhytoComm	Zhu Ling	G199HS318TK1	62848†	20

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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
Mediherb	Zhu Ling		1
PhytoComm	Zhu Ling	G199H1509022	1
Phytocomm	Zhu Ling	G199H1509421	2
PhytoComm	Zhu Ling	G199H1509521	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	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
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 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62847	62847	0,00	7,13
62848	62848	0,00	6,86

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Zhu Ru**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60241-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Zhu Ru	2	0	3

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Zhu Ru* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Yi Yi Ren	3,09	–
Gui Zhi	3,89	–
Fu Xiao Mai	4,36	–
Sheng Jiang	4,85	–
Di Gu Pi	4,91	–
He Huan Pi	6,43	–
Ban Xia (Jiang)	6,93	–
Ci Wu Jia	7,53	–
Bai Shao Yao	7,81	–
Rou Gui	7,81	–
Fu Ling	8,10	–
Ji Li	8,97	–
Tao Ren	9,95	–
Shen Qu	10,22	–
Bai Zi Ren	11,07	–
Lian Zi	11,19	–
Gua Lou	12,57	–
Gou Teng	13,53	–
Lai Fu Zi	13,57	–
Zhe Bei Mu	13,77	–
Tai Zi Shen	13,93	–
Ling Zhi	14,16	–
Mu Zei	14,47	–
Tian Hua Fen	15,77	–
Fo Shou	15,94	–
Ye Jiao Teng	16,58	–
Yuan Zhi	16,81	–
Huo Ma Ren	16,85	–
Ji Xue Teng	16,89	–
Bai Xian Pi	16,94	–
Gu Sui Bu	17,69	–
Pi Pa Ye	18,94	–
Shan Yao	18,95	–
Ma Huang Gen	19,00	–
Lu Gen	20,41	–
Fu Shen	21,72	–
Yu Jin	22,18	–
Ren Dong Teng	23,12	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Ze Xie	23,83	–
Tu Fu Ling	23,87	–
Lian Qiao	24,44	–
Chuan Xiong	25,15	–
Chen Pi	25,93	–
Zhu Ling	26,76	–
(Fen) Bi Xie	27,07	–
Zhi Mu	27,11	–
Jin Yin Hua	27,35	–
Suan Zao Ren	28,13	–
Dang Gui Wei	28,21	–
Yan Hu Suo	28,36	–
Ren Shen	28,38	–
Jie Geng	28,83	–
Shan Yu Rou	28,93	–
Fu Zi	30,72	–
Ce Bai Ye	31,08	–
San Qi	31,27	–
Cang Zhu	31,99	–
Fu Pen Zi	32,27	–
Yu Zhu	32,46	–
Jiao Gu Lan	32,65	–
Dang Gui	32,90	–
Dan Shen	33,20	–
Mang Xiao	33,62	–
Huang Qin	34,30	–
Dan Dou Chi	34,35	–
Mao Dong Qing	34,88	–
Ban Lan Gen	35,46	–
Zhi Ke	35,80	–
She Gan	36,12	–
Yin Yang Huo	36,25	–
Mu Gua	36,45	–
Chai Hu	37,78	–
Wu Wei Zi	38,79	–
Hou Po	38,85	–
Che Qian Zi	39,02	–
Ku Shen	39,64	–
Gou Qi Zi	40,44	–
Ma Huang	43,46	–
Hong Jing Tian	44,39	–
Qiang Huo	45,36	–
Long Yan Rou	46,06	–
Guang Huo Xiang	46,35	–
Gan Cao	46,46	–
Sang Zhi	47,47	–
Mai Men Dong	48,50	–
Huang Lian	48,72	–
Xie Bai	50,27	–

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.

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Zhu Ru	G047HS109SW1	62913	40	beim Lieferant
PhytoComm	Zhu Ru	G047HS109SW1	62914	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zhu Ru*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen Charge gab es mindestens eine weitere Probe (anderer Verkaufsbehälter, andere Proben-ID), von der Referenzspektren (*Typ A*) in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

- 80 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zhu Ru*.

- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 0 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert und durch eine Linie von den zusätzlichen Proben getrennt.

Lieferant	Substanz	Charge	Proben-ID	Spektren
PhytoComm	Zhu Ru	G047HS109SK1	62657†	20
PhytoComm	Zhu Ru	G047HS109SK1	62658†	20
PhytoComm	Zhu Ru	G047HS109SW1	62913†	20
PhytoComm	Zhu Ru	G047HS109SW1	62914†	20

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Die durch den Kunden gemachten Angaben zu Hersteller und Chargen-Nummer übernimmt die *HiperScan GmbH* weitgehend ungeprüft.

- 9 Spektren von 4 *Apo-Ident*-Kunden aus 4 Chargen der Substanz/Substanzgruppe *Zhu Ru*.
- Darunter sind Spektren von unabhängigen Proben aus 3 Chargen, aus denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind. Diese sind in der folgenden Tabelle nach oben sortiert.

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
phytocomm	Zhu Ru	g047h0625321	1
Phytocomm	Zhu Ru	g047h0625321	1
Phytocomm	Zhu Ru	G047H0625321	2
PhytoComm	Zhu Ru	G047H0625321	1
Phytocomm	Zhu Ru	G047H0625422	3
Phytocomm	Zhu Ru	G047h625321	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	3	154	6	24 437
Typ B	3	58	22	12 394
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	99,9929 % (> 99,9778 %)	96,2500 % (> 94,3750 %)
Typ B	99,9810 % (> 99,9511 %)	72,5000 % (> 68,7500 %)
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.)

[†]Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem 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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu 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	3,09
62913	62913	0,00	3,89
62914	62914	0,00	4,59

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Zi Hua Di Ding**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`50376-2022-02-15`
Ausführende Firma	HiperScan GmbH Weißeritzstraße 3 01067 Dresden Germany

Relevante Substanznamen

Zi Hua Di Ding; Violae herba

Besondere Hinweise

Bei der Auswahl der Substanz/Substanzgruppe *Zi Hua Di Ding* werden dem Benutzer folgende Hinweise angezeigt:

keine Hinweise

Anwendbare Dokumente

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
Zi Hua Di Ding	2	0	1

Zweite-Stufe-Modell

Zur Differenzierung der Substanz/Substanzgruppe *Zi Hua Di Ding* wird folgendes Zweite-Stufe-Modell herangezogen:

kein Zweite-Stufe-Modell

Nächste chemometrische Nachbarn (Abstand zur nächsten Fremdprobe)

Die folgende Tabelle listet die nächsten chemometrischen Nachbarn der Substanz/Substanzgruppe *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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Fu Zi	4,84	–
Dan Shen	4,85	–
Qing Pi	7,19	–
Jiao Gu Lan	7,49	–
Qiang Huo	7,53	–
Hong Jing Tian	7,72	–
Chai Hu	7,92	–
Gan Cao	8,46	–
Fu Pen Zi	8,54	–
Bo He	8,59	–
Qing Hao	9,07	–
Hou Po	9,52	–
Jin Yin Hua	9,57	–
Mao Dong Qing	10,43	–
Jing Jie	10,50	–
Ce Bai Ye	11,27	–
Huang Bai	11,38	–
Dan Dou Chi	11,41	–
Du Zhong	12,44	–
Yin Yang Huo	12,70	–
Sha Ren	13,29	–
Yu Jin	13,34	–
Zhi Ke	13,39	–
Ban Lan Gen	13,93	–
Shan Yao	14,01	–
Zhi Gan Cao	14,17	–
Ma Huang	14,20	–
Guang Huo Xiang	14,24	–
Chuan Xiong	14,39	–
Ye Jiao Teng	14,56	–
Wu Wei Zi	14,99	–
Pi Pa Ye	15,31	–
Ling Zhi	15,87	–
Tian Hua Fen	15,99	–
Yan Hu Suo	16,53	–
She Gan	16,79	–
Ren Dong Teng	16,80	–
Gu Sui Bu	17,11	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Bai Xian Pi	17,11	–
Ji Li	17,22	–
Bai Jiang Cao	17,50	–
Hong Hua	17,61	–
Huang Lian	17,86	–
Gua Lou	18,80	–
Shen Qu	19,11	–
Lian Zi	19,25	–
Bai Shao Yao	19,36	–
Zhe Bei Mu	19,59	–
Suan Zao Ren	19,63	–
Che Qian Zi	19,91	–
Gou Qi Zi	19,93	–
Ren Shen	20,12	–
Di Gu Pi	20,44	–
Cang Zhu	20,86	–
Sang Ye	20,91	–
Lian Qiao	21,38	–
Ji Xue Teng	22,16	–
Mu Zei	22,53	–
Lu Gen	22,59	–
Chuang Mu Xiang	23,21	–
He Huan Pi	23,65	–
Yuan Zhi	23,71	–
(Fen) Bi Xie	24,26	–
Zhu Ling	24,41	–
Tu Fu Ling	25,13	–
Ze Xie	25,73	–
Shan Yu Rou	26,37	–
Cang Er Zi	26,71	–
Xie Bai	26,78	–
Jie Geng	26,81	–
Ku Shen	27,21	–
Chen Pi	27,22	–
Pu Gong Ying	27,38	–
Gou Teng	28,57	–
Chi Shao (Yao)	29,91	–
Sheng Jiang	30,21	–
Tao Ren	30,30	–
Mang Xiao	30,71	–
Ze Lan	30,73	–
Huang Qin	31,57	–
Fu Ling	31,92	–
Dang Gui	31,93	–
Huo Ma Ren	32,08	–
Xi Xian Cao	32,36	–
San Qi	34,19	–
Bai Zi Ren	34,39	–
Gui Zhi	35,07	–
Tai Zi Shen	35,20	–
Rou Gui	35,53	–
Sang Zhi	35,91	–
Wu Mei	36,54	–
Ma Huang Gen	36,58	–
Long Yan Rou	37,34	–
Yu Zhu	37,53	–
Nü Zhen Zi	38,99	–
Ban Zhi Lian	39,43	–
Ci Wu Jia	40,12	–

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Dang Gui Wei	40,13	–
Ban Xia (Jiang)	41,34	–
Zhu Ru	42,16	–
Jiang Huang	43,00	–
Niu Bang Zi	43,84	–
Lai Fu Zi	44,05	–
Yi Yi Ren	44,13	–
E Zhu	44,41	–
Yi Mu Cao	44,90	–
Zhi Shi	45,16	–
Zhi Mu	45,80	–
Zi Su Zi	46,84	–
Xin Yi	47,92	–
Mu Gua	48,52	–
(Shi) Chang Pu	48,89	–
Fu Xiao Mai	49,74	–

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.

Kalibrierproben

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
PhytoComm	Zi Hua Di Ding	`G249HS269SW1`	`62803`	40	beim Lieferant
PhytoComm	Zi Hua Di Ding	`G249HS269SW1`	`62804`	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 Spektren vorgelegt. Die Ergebnisse wurden nach folgenden Proben-Kategorien getrennt ausgewertet:

Typ A Alle Kalibrierspektren.

- 160 Spektren von 4 Referenzproben der Substanz/Substanzgruppe *Zi Hua Di Ding*. Diese Proben sind weiter oben im Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Die Referenzproben stammen aus 2 verschiedenen Chargen.

- 24 440 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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 *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
PhytoComm	Zi Hua Di Ding	G249HS269SW1	62803†	20
PhytoComm	Zi Hua Di Ding	G249HS269SW1	62804†	20

- 12 397 Spektren aus insgesamt 307 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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.

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

Ergebnis der Validierung

In den Validierungsläufen wurde überprüft, ob die Substanz/Substanzgruppe *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	160	0	24 439
Typ B	1	78	2	12 396
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* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	99,9964 % (> 99,9814 %)	100,0000 % (> 96,2500 %)
Typ B	99,9929 % (> 99,9630 %)	97,5000 % (> 93,7500 %)
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 viele neue Spektren von einer Substanz mit sehr markantem Spektrum hinzu, werden die Werte für *Spezifität* und *Erkennungsrate* sicherer, sie werden aber keinesfalls idealisiert.)

Um die Bedeutung der eingegangenen Spektrenzahlen zu verdeutlichen, folgt in Klammern der Vergleich, wie sich die *Spezifität* bzw. *Erkennungsrate* verschlechtern würden, wenn unter den eingegangenen Spektren drei zusätzliche falsche Ergebnisse vorkämen (*Rule of Three* [10, 11]). Je größer die Anzahl der Spektren ist, desto geringer ist die Verschlechterung, wenn die drei hypothetischen *Falsch-Ergebnisse* dazu kämen.
Ist die Anzahl der Versuche kleiner als 20, wird keine *Erkennungsrate* angegeben.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62627	62627	0,00	7,19
62628	62628	0,00	4,84
62803	62803	0,00	7,49
62804	62804	0,00	7,53

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

VALIDIERUNGSBERICHT

IdentModul 2.4-2022-01

Validierte Substanz/Substanzgruppe	**Zi Su Zi**
Substanzklasse	Granulate PhytoComm
Berichtsdatum	15.02.2022
Berichtsnummer	`60133-2022-02-15`
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

978-3-7692-7517-9	*Europäisches Arzneibuch 10. Ausgabe, Grundwerk 2020* [3]
Komm2.2.40	*Erfüllung von* Ph. Eur. 2.2.40 *durch* Apo-Ident [4]
AA004	*Erstellung und Validierung eines IdentModul-Updates*

Validierungsmethode

Die Validierung wird nach jeder Änderung des chemometrischen Modells (auch „Datenbank“) durchgeführt und erfolgt in drei Schritten:

1. Das chemometrische Modell wird aus den Kalibrierspektren durch einen PCA-Algorithmus errechnet. Die Kalibrierspektren stammen von den Kalibrierproben aller Substanzen dieser Klasse.

2. Dem generierten chemometrischen Modell werden alle geeigneten Spektren zur Bewertung vorgelegt. In drei Läufen werden dabei nacheinander die Referenzspektren (*Typ A*), Spektren von unabhängigen Proben (*Typ B*) und Spektren von unabhängigen Proben aus dem Feld (*Typ C*) vorgelegt. Dabei darf es zu keinem einzigen *Falsch-Positiven* Ergebnis kommen.

Abschließend wird aus den Ergebnissen der Validierungsläufe ein Bericht generiert. Dieser wird revisionssicher zusammen mit den Parametern der Modellerstellung archiviert.

Anzahl unabhängiger Proben (Chargen) in Kalibrierung und Validierung

Ein Probe gilt als unabhängig, wenn keine Probe der gleichen Charge in die Kalibrierung des chemometrischen Modells eingegangen ist.

Substanz/Substanzgruppe	Typ A	Typ B	Typ C
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

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 mögliche Identitäten angibt (Substanzgruppe). Ersatzweise können diese Substanzen von der Prüfung mit Apo-Ident ausgeschlossen werden.

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Gan Jiang	5,89	–
Cang Er Zi	11,58	–
Sha Shen (Bei)	13,97	–
Ji Li	14,81	–
Chuan Lian Zi	15,64	–
Niu Bang Zi	15,82	–
Yan Hu Suo	17,61	–
Sang Zhi	17,81	–
(Huai) Niu Xi	18,57	–
Tian Hua Fen	18,70	–
Di Gu Pi	18,83	–
E Zhu	20,03	–
Jie Geng	21,56	–
(Shi) Chang Pu	22,28	–
Gua Lou	23,32	–
Jiang Huang	23,78	–
Shan Yao	24,44	–
Suan Zao Ren	24,82	–
Mi Huan Jun	26,27	–
Lai Fu Zi	26,61	–
Dang Gui	26,62	–
(Bai) Dou Kou	26,76	–
Lian Qiao	27,59	–
Xiao Hui Xiang	27,61	–
Mang Xiao	27,64	–
Xiang Fu	27,99	–
Chen Pi	28,02	–
Sha Ren	28,26	–
Huang Qi	29,66	–
Long Dan (Cao)	30,92	–
Chuan Mu Tong	30,93	–
Chuan Niu Xi	31,74	–
Ku Shen	32,31	–
Zhi Gan Cao	32,40	–
Bai Zhu	33,99	–
Mai Ya	35,24	–
Bai Zhi	35,33	–
Pu Gong Ying	36,97	–

fortgesetzt auf folgender Seite

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

fortgesetzt von vorheriger Seite

Substanz	Abstand im Hauptmodell	Abstand im Zweite-Stufe-Modell
Shan Yu Rou	37,45	–
Qin Jiao	37,88	–
Du Huo	37,92	–
Bai He	38,21	–
Bai Hua She She Cao	39,23	–
He Huan Pi	40,28	–
Dong Gua Zi	40,96	–
Yi Mu Cao	40,99	–
Wu Yao	41,70	–
Wu Wei Zi	42,52	–
Qiang Huo	42,63	–
Bai Xian Pi	42,64	–
Huang Lian	43,29	–
Jin Yin Hua	43,32	–
Fu Ling	43,84	–
Lian Zi	43,89	–
Tu Fu Ling	44,78	–
Zi Hua Di Ding	45,02	–
Ce Bai Ye	45,39	–
Ban Zhi Lian	45,63	–
Zhi Ke	45,82	–
Da Zao	46,22	–
Chi Shao (Yao)	46,32	–
Bo He	46,67	–
Yuan Zhi	46,72	–
Fang Feng	47,73	–
Sang Ji Sheng	48,18	–
Ba Ji Tian	48,33	–
Wang Bu Liu Xing	48,51	–
Mu Dan Pi	49,54	–
Xin Yi	49,78	–
Du Zhong	49,84	–
Ju Hua	50,03	–

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.

Kalibrierproben

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	G183H1213922	62835	40	beim Lieferant
PhytoComm	Zi Su Zi	G183H1213922	62836	40	beim Lieferant

Validierproben

Zur Validierung wurden insgesamt 37 934 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.

- 24 520 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind bei allen weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Kalibrierproben* aufgelistet. Für Validierspektren von Substanzen die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, jedoch in die Generierung des chemometrischen Modells eingegangen sind, sind die Proben in *Anhang A* aufgelistet.

Typ B Spektren, die unter der Kontrolle der *HiperScan GmbH* aufgenommen wurden und die nicht in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind.

Proben aus Chargen, von denen keine Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen sind, gelten als unabhängige Proben. Die Anzahl der Chargen, aus denen unabhängige Proben Spektren vom *Typ B* für die Validierung geliefert haben, ist unten angegeben und stellt damit die Anzahl unabhängiger Proben vom *Typ B* dar. Proben, von denen ein Teil der Spektren in den Aufbau der Datenbank eingegangen ist und weitere Spektren in die Validierung einflossen, sind mit einem † gekennzeichnet. Für die restlichen nicht markierten Proben gilt: Aus der gleichen 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	G183H1213922	62835†	20
PhytoComm	Zi Su Zi	G183H1213922	62836†	20

- 12 437 Spektren aus insgesamt 308 Chargen von 175 weiteren Substanzen. Diese Spektren wurden durch die *HiperScan GmbH* aufgenommen. Sie sind für alle weiteren Substanzen dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ B* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht mit diesem Modell identifizierbar sind, sind die Proben in *Anhang B* aufgelistet.

Typ C Spektren aus dem Feld, die nicht unter der Kontrolle der *Hiperscan GmbH* aufgenommen worden sind und die nicht 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

†Diese Spektren wurden an Material aufgenommen, das aus dem gleichen Verkaufsbehältnis stammt, aus dem auch Material für Kalibrierspektren (*Typ A*) entnommen wurde. Sie sind also nicht unabhängig und nicht dem *Typ B* zuzurechnen.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

dieser Klasse im jeweiligen Abschnitt *Typ C* aufgelistet, sofern die Substanz mit diesem Modell identifizierbar ist. Für die Validierspektren von Substanzen, die nicht 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	24 520
Typ B	0	40	0	12 437
Typ C	1	0	0	856

Die Substanz/Substanzgruppe *Zi Su Zi* ist von einigen Substanzen nur mit Einschränkungen unterscheidbar. (Es gab *falsch-positive* Zuordnungen.) Um diese Zahlen vergleichbar zu machen wird die gewichtete *Richtig-Negativ-Rate* (*Spezifität*) und die gewichtete *Richtig-Positiv-Rate* (*Erkennungsrate*) bestimmt:

	Spezifität	Erkennungsrate
Typ A	100,0000 % (> 99,9701 %)	100,0000 % (> 92,5000 %)
Typ B	100,0000 % (> 99,9406 %)	100,0000 % (> 85,0000 %)
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.

Identitätsübereinstimmung laut Prüfung auf Identität mittels NIR

Für jede Substanz wird ein Zertifikat über die korrekte Identität bei einem unabhängigen GMP-zertifizierten Prüflabor eingeholt. Kann die Identität der Probe mittels NIR auf eine unabhängig geprüfte Referenzprobe bezogen werden, so ist in der folgenden Tabelle der *Mahalanobis-Abstand* zu dieser Referenzprobe angegeben, sowie der *Mahalanobis-Abstand* zur nächsten nicht-identischen Substanz:

Proben-ID	Referenz-proben-ID	Abstand zur Referenzprobe	Abstand zur nächsten Fremdprobe
62835	62835	0,00	5,89
62836	62836	0,00	6,48

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

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 116 Chargen. Daran wurden 161 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

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Ai Ye	G033H0613022	1
Phytocomm	Ai Ye	G033H0613421	1
PhytoComm	Ai Ye	G033H0613021	1

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Bai Bian Dou	g093h0510221	1
Phytocomm	Bai Bian Dou	G093H0510221	1
Phytocomm	Bai Bu	G235H0608321	1
PhytoComm	Bai Bu	G235H0608221	1
Phytocomm	Bai Guo	G114H0509321	2
Phytocomm	Bai Guo	G114H0509521	1
Phytocomm	Bai Mao Gen	G125H0512221	2
Phytocomm	Bai Tou Weng	G207H0511521	4
PhytoComm	Bai Tou Weng	G207H0511221	3
PhytoComm	Bie Jia	G507H2401121	1
PhytoComm	Bie Jia	G507H2401321	1

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Cao Guo	E241050	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

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Da Fu Pi	G293H0321221	1
Phytocomm	Da Qing Ye	G127H0318421	2
EuRho	Dang Shen	g077h2001222	2
Phytocomm	Dang Shen	G077H2001022	1
Phytocomm	Dang Shen	G077H2001521	4
PhytoComm	Dang Shen	G077H2001621	1

fortgesetzt auf folgender Seite

fortgesetzt von vorheriger Seite

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
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

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	E Bu Shi Cao	G061H180122	1
Phytocomm	E Jiao	g036h0861121	1
Phytocomm	E Jiao	g036h0861221	1
Phytocomm	E Jiao	G036H0861421	2
PhytoComm	E Jiao	G036H0861221	4

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Fang Ji	G236H0727321	1
PhytoComm	Fang Ji	G236H0727123	1

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Geng Mi	G329H1320121	1
Phytocomm	Gua Lou Ren	g243h1095123	1
PhytoComm	Gua Lou Ren	G243H1095421	1

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	He Zi	G291H1239221	2
Phytocomm	Huai Hua	G263H1423421	1
Phytocomm	Huang Bo	h1203022	1
Phytocomm	Huang Bo	g188h1203123	1
PhytoComm	Huang Bo	G188H1203321	4
Phytocomm	Huang Jing	g196h1206121	1
Phytocomm	Huang Jing	G196H1206121	1

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Ji Nei Jin	G259H2102321	1
Phytocomm	Ji Nei Jin	g259h2102321	1
Phytocomm	Jie Cao	H2111921	1

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
PhytoComm	Kuan Dong Hua	H1219921	1

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Long Gu	g0251706122	1
PhytoComm	Long Gu	G025H1706122	1
Bios	Lu Hui	424263	1
phytocomm	Lu Jiao Jiao	G323H1158321	1
Phytocomm	Lu Jiao Shuang	FB1419901	1
Phytocomm	Lu Jiao Shuang	G062H1419421	1
Phytocomm	Lu Lu Tong	G142H1336321	1
Phytocomm	Lu Lu Tong	G142H1336521	2
PhytoComm	Lu Lu Tong	G142H1336122	1

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Ma Bian Cao	G248H1085221	1
PhytoComm	Ma Chi Xian	G255F110310	1
Phytocomm	Mo Yao	G1690732222	1
PhytoComm	Mo Yao	G169H0732222	2

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Qian Hu	G185H0926322	4
Phytocomm	Qian Shi	G102H0836422	1
PhytoComm	Qian Shi	G102H0836121	1
Phytocomm	Quan Xie	G222F110314	1

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Ru Xiang	G174H0820231	1
Phytocomm	Ru Xiang	G174H0820421	3

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
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	Sheng Ma	g068h04317121	1
Phytocomm	Sheng Ma	G068H0437421	2
PhytoComm	Suo Yang	G260H1831121	1

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Tian Men Dong	G037H0415221	1
Phytocomm	Tian Men Dong	g037h0415221	1
Phytocomm	Tian Men Dong	g03h0415521	1
Phytocomm	Tian Men Dong	G037H0415321	1

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Wei Ling Xian	G075H0943223	3
Phytocomm	Wei Ling Xian	g075h0943223	1
Phytocomm	Wei Ling Xian	G075H0943422	1
PhytoComm	Wei Ling Xian	GO75H0943223	1
Phytocomm	Wu Gong	G311H1411321	1
Phytocomm	Wu Gong	G311H411321	1

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Xi Yang Shen	G324H0647321	1
Phytocomm	Xi Yang Shen	g324h0647321	1
Phytocomm	Xi Yang Shen	G324HS407OL1	1
phytocomm	Xian He Cao	g008h0547321	1
Phytocomm	Xian He Cao	G008H0547121	1
Phytocomm	Xian He Cao	G008H0547321	1

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Yi Zhi Ren	G015H1051321	2
Phytocomm	Yi Zhi Ren	G015H1051521	1

Lieferant	Substanz	Charge	Spektren
Phytocomm	Zhen Zhu Mu	g155h0979221	1
Phytocomm	Zhi Zi	g110h1137121	1
Phytocomm	Zhi Zi	G110H1137521	4
PhytoComm	Zhi Zi	G110H1137121	1
PhytoComm	Zi Su Ye	G182H1214321	3
PhytoComm	Zi Su Ye	G182HS268OP1	1
Phytocomm	Zi Wan	G038H1215321	2

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

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).

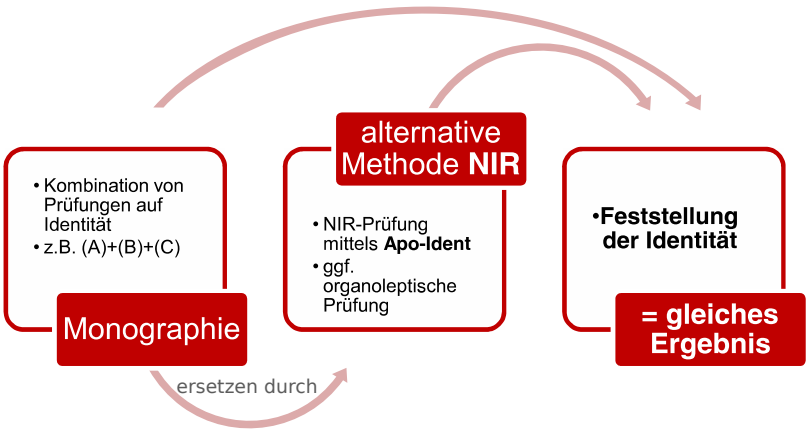

Abbildung 2: Die Kombination von Prüfungen der Monographie wird durch die alternative Methode NIR-Spektroskopie mittels *Apo-Ident* ersetzt. Dies ist zulässig, weil beide Prüfverfahren zur Feststellung der Identität des Ausgangsstoffes führen.

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.

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

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 2020*. 10. Ausgabe. Deutscher Apotheker Verlag (978-3-7692-7517-9)

[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] Jovanovic, 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 ; Rotta: Apothekenbetriebsordnung, Kommentar § 6 Rn. 10, 2010

Index

(Bai) Dou Kou, 21
(Fen) Bi Xie, 27
(Huai) Niu Xi, 33
(Ku) Xing Ren, 39
(Sheng) Di Huang, 45
(Shi) Chang Pu, 51
(Zhi) Fu Zi, *siehe* Fu Zi, 349

Acanthopanacis (senticosi) radix, *siehe* Ci Wu Jia, 221
Acanthopanacis cortex, *siehe* Wu Jia Pi, 887
Acanthopanacis cortex radicis, *siehe* Wu Jia Pi, 887
Achyranthis bidentatae radix, *siehe* (Huai) Niu Xi, 33
Aconiti lateralis radix praeparata, *siehe* Fu Zi, 349
Aconiti radix lateralis praep., *siehe* Fu Zi, 349
Acori graminei rhizoma, *siehe* (Shi) Chang Pu, 51
Acori rhizoma, *siehe* (Shi) Chang Pu, 51
Albiziae cortex, *siehe* He Huan Pi, 421
Albiziae julibrissini cortex, *siehe* He Huan Pi, 421
Alismatis rhizoma, *siehe* Ze Xie, 1047
Allii bulbus, *siehe* Xie Bai, 947
Allii macrostemonis bulbus, *siehe* Xie Bai, 947
Amomi cardamomi fructus, *siehe* (Bai) Dou Kou, 21
Amomi rotundi fructus, *siehe* (Bai) Dou Kou, 21
Amomi villosi fructus, *siehe* Sha Ren, 783
Anemarrhenae radix, *siehe* Zhi Mu, 1073
Anemarrhenae rhizoma, *siehe* Zhi Mu, 1073
Angelicae dahuricae radix, *siehe* Bai Zhi, 93
Angelicae pubescentis radix, *siehe* Du Huo, 293
Angelicae sinensis radix, *siehe* Dang Gui, 255
Angelicae sinensis radix extremitas, *siehe* Dang Gui Wei, 263
Arctii fructus, *siehe* Niu Bang Zi, 681
Arctii lappae fructus, *siehe* Niu Bang Zi, 681
Arecae catechu semen, *siehe* Bing Lang, 129
Armeniacae amarum semen, *siehe* (Ku) Xing Ren, 39
Armillariella mellea rhizoma, *siehe* Mi Huan Jun, 657
Artemisiae apiacae herba, *siehe* Qing Hao, 717
Artemisiae scopariae herba, *siehe* Yin Chen Hao, 1003
Astragali membranacei radix, *siehe* Huang Qi, 479
Atractylodis macrocephalae rhizoma, *siehe* Bai Zhu, 99
Atractylodis rhizoma, *siehe* Cang Zhu, 153
Aurantii fructus immaturus, *siehe* Zhi Shi, 1079

Ba Ji Tian, 57
Bai He, 63
Bai Hua She She Cao, 69
Bai Jiang Cao, 75
Bai Shao Yao, 81
Bai Xian Pi, 87
Bai Zhi, 93
Bai Zhu, 99
Bai Zi Ren, 105
Bambusae in taeniae caulis, *siehe* Zhu Ru, 1091
Ban Lan Gen, 111
Ban Xia (Jiang), 117
Ban Zhi Lian, 123
Bei Xie, *siehe* (Fen) Bi Xie, 27
Belamcandae rhizoma, *siehe* She Gan, 811
Benincasae hispidae semen, *siehe* Dong Gua Zi, 287
Bing Lang, 129
Biotae orientalis cacumen, *siehe* Ce Bai Ye, 159
Biotae orientalis semen, *siehe* Bai Zi Ren, 105
Bo He, 135
Bu Gu Zhi, 141
Bupleuri radix, *siehe* Chai Hu, 165

Cang Er Zi, 147
Cang Zhu, 153
Cannabis semen, *siehe* Huo Ma Ren, 491
Cao jue ming, *siehe* Jue Ming Zi, 561
Carthami flos, *siehe* Hong Hua, 435
Caryophylli flos, *siehe* Ding Xiang, 281
Cassiae torae semen, *siehe* Jue Ming Zi, 561
Ce Bai Ye, 159
Chaenomelis lagenariae fructus, *siehe* Mu Gua, 669
Chai Hu, 165
Chang Pu, *siehe* (Shi) Chang Pu, 51
Che Qian Zi, 171
Chen Pi, 177
Chi Shao (Yao), 185
Chrysanthemi flos, *siehe* Ju Hua, 555
Chuan Lian Zi, 191
Chuan Mu Tong, 197
Chuan Niu Xi, 203
Chuan Xiong, 209
Chuang Mu Xiang, 215
Ci Wu Jia, 221
Cinnamomi cassiae cortex, *siehe* Rou Gui, 747

Cinnamomi cassiae ramulus, *siehe* Gui Zhi, 409
Cistanchis herba, *siehe* Rou Cong Rong, 741
Citri aurantii fructus, *siehe* Zhi Ke, 1067
Citri reticulatae pericarpium, *siehe* Chen Pi, 177
Citri reticulatae viride pericarpium, *siehe* Qing Pi, 723
Citri sarcodactylis fructus, *siehe* Fo Shou, 319
Clematidis armandii caulis, *siehe* Chuan Mu Tong, 197
Coicis semen, *siehe* Yi Yi Ren, 997
Coptidis rhizoma, *siehe* Huang Lian, 473
Corni officinalis fructus, *siehe* Shan Yu Rou, 803
Corydalis rhizoma, *siehe* Yan Hu Suo, 977
Curculiginis orchioidis rhizoma, *siehe* Xian Mao, 929
Curcumae longae rhizoma, *siehe* Jiang Huang, 511
Curcumae tuber, *siehe* Yu Jin, 1015
Curcumae zedoariae rhizoma, *siehe* E Zhu, 307
Cuscutae semen, *siehe* Tu Si Zi, 875
Cyathulae radix, *siehe* Chuan Niu Xi, 203
Cyperi rotundi rhizoma, *siehe* Xiang Fu, 935

Da Huang, 227
Da Zao, 231
Dan Dou Chi, 237
Dan Shen, 243
Dan Zhu Ye, 249
Dang Gui, 255
Dang Gui Wei, 263
Di Fu Zi, 269
Di Gu Pi, 273
Di Huang, *siehe* (Sheng) Di Huang, 45
Dictamni cortex, *siehe* Bai Xian Pi, 87
Dictamni dasycarpi cortex radicis, *siehe* Bai Xian Pi, 87
Ding Xiang, 281
Dioscoreae hypoglaucae rhizoma, *siehe* (Fen) Bi Xie, 27
Dioscoreae oppositae rhizoma, *siehe* Shan Yao, 797
Dipsaci radix, *siehe* Xu Duan, 959
Dong Gua Zi, 287
Dou Kou, *siehe* (Bai) Dou Kou, 21
Drynariae rhizoma, *siehe* Gu Sui Bu, 387
Du Huo, 293
Du Zhong, 299

E Zhu, 307
Ecliptae prostratae herba, *siehe* Han Lian Cao, 415
Eleutherococci radix, *siehe* Ci Wu Jia, 221
Ephedrae herba, *siehe* Ma Huang, 619
Ephedrae radix, *siehe* Ma Huang Gen, 625
Epimedii herba, *siehe* Yin Yang Huo, 1009
Equiseti hiemalis herba, *siehe* Mu Zei, 675
Eriobotryae japonicae folium, *siehe* Pi Pa Ye, 693
Eucommiae ulmoidis cortex, *siehe* Du Zhong, 299
Euphoriae longanae arillus, *siehe* Long Yan Rou, 607
Evodiae rutecarpae fructus, *siehe* Wu Zhu Yu, 911

Fang Feng, 313
Fen Bi Xie, *siehe* (Fen) Bi Xie, 27
Fo Shou, 319
Foeniculi vulgaris fructus, *siehe* Xiao Hui Xiang, 941
Forsythiae fructus, *siehe* Lian Qiao, 581
Forsythiae suspensae fructus, *siehe* Lian Qiao, 581
Fritillariae thunbergii bulbus, *siehe* Zhe Bei Mu, 1053
Fu Ling, 325
Fu Pen Zi, 331
Fu Shen, 337
Fu Xiao Mai, 343
Fu Zi, 349

Gan Cao, 355
Gan Jiang, 363
Ganoderma, *siehe* Ling Zhi, 595
Ge Gen, 369
Gentianae longdancao radix, *siehe* Long Dan (Cao), 601
Gentianae macrophyllae radix, *siehe* Qin Jiao, 711
Gentianae scabrae radix, *siehe* Long Dan (Cao), 601
Ginseng radix et rhizoma, *siehe* Ren Shen, 735
Glehniae radix, *siehe* Sha Shen (Bei), 791
Glycyrrhizae radix, *siehe* Gan Cao, 355
Glycyrrhizae radix et rhizoma praeparata cum melle, *siehe* Zhi Gan Cao, 1059
Gou Qi Zi, 375
Gou Teng, 381
Gu Sui Bu, 387
Gua Lou, 395
Guang Huo Xiang, 403
Gui Zhi, 409
Gynostemma herba, *siehe* Jiao Gu Lan, 517
Gypsum fibrosum, *siehe* Shi Gao, 829

Han Lian Cao, 415
He Huan Pi, 421
He Shou Wu, 429
Hedyotidis (diffusae) herba, *siehe* Bai Hua She She Cao, 69
Hong Hua, 435

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Hong Jing Tian, 441
Hordei vulgaris fructus germinatus, *siehe* Mai Ya, 637
Hou Po, 449
Houttuyniae herba, *siehe* Yu Xing Cao, 1021
Hu Zhang, 455
Hua Shi, 461
Huai Niu Xi, *siehe* (Huai) Niu Xi, 33
Huang Bai, 467
Huang Lian, 473
Huang Qi, 479
Huang Qin, 485
Huo Ma Ren, 491

Ilicis pubescendis radix, *siehe* Mao Dong Qing, 651
Inulae flos, *siehe* Xuan Fu Hua, 965
Isatidis radix, *siehe* Ban Lan Gen, 111

Ji Li, 497
Ji Xue Teng, 505
Jiang Huang, 511
Jiao Gu Lan, 517
Jie Geng, 523
Jin Qian Cao, 531
Jin Yin Hua, 537
Jing Jie, 543
Jiu Da Huang, 551
Ju Hua, 555
Jue Ming Zi, 561

Kochiae scopariae fructus, *siehe* Di Fu Zi, 269
Ku Shen, 567
Ku Xing Ren, *siehe* (Ku) Xing Ren, 39

Lai Fu Zi, 575
Leonuri heterophylli herba, *siehe* Yi Mu Cao, 991
Lian Qiao, 581
Lian Zi, 589
Ligustici chuanxiong rhizoma, *siehe* Chuan Xiong, 209
Ligustici wallichii radix, *siehe* Chuan Xiong, 209
Ligustri lucidi fructus, *siehe* Nü Zhen Zi, 687
Lilii bulbus, *siehe* Bai He, 63
Linderae radix, *siehe* Wu Yao, 905
Ling Zhi, 595
Long Dan, *siehe* Long Dan (Cao), 601
Long Dan (Cao), 601
Long Dan Cao, *siehe* Long Dan (Cao), 601
Long Yan Rou, 607
Longan Arillus, *siehe* Long Yan Rou, 607
Lonicerae japonicae caulis, *siehe* Ren Dong Teng, 729
Lonicerae japonicae flos, *siehe* Jin Yin Hua, 537
Lophatheri gracilis herba, *siehe* Dan Zhu Ye, 249
Lu Gen, 613
Lycii chinensis fructus, *siehe* Gou Qi Zi, 375
Lycii chinensis radicis cortex, *siehe* Di Gu Pi, 273
Lycopi lucidi herba, *siehe* Ze Lan, 1041
Lysimachiae herba, *siehe* Jin Qian Cao, 531

Ma Huang, 619
Ma Huang Gen, 625
Magnoliae flos, *siehe* Xin Yi, 953
Magnoliae officinalis cortex, *siehe* Hou Po, 449
Mai Men Dong, 631
Mai Ya, 637
Man Jing Zi, 643
Mang Xiao, 647
Mao Dong Qing, 651
Massa fermentata medicinalis, *siehe* Shen Qu, 817
Meliae toosendan fructus, *siehe* Chuan Lian Zi, 191
Menthae haplocalysis herba, *siehe* Bo He, 135
Mi Huan Jun, 657
Mirabilitum, *siehe* Mang Xiao, 647
Mori albae ramulus, *siehe* Sang Zhi, 777
Mori albi folium, *siehe* Sang Ye, 771
Mori cortex, *siehe* Sang Bai Pi, 759
Morindae officinalis radix, *siehe* Ba Ji Tian, 57
Moutan cortex radicis, *siehe* Mu Dan Pi, 663
Mu Dan Pi, 663
Mu Gua, 669
Mu Zei, 675

Nü Zhen Zi, 687
Natrii sulfas, *siehe* Mang Xiao, 647
Nelumbinis semen, *siehe* Lian Zi, 589
Niu Bang Zi, 681
Niu Xi, *siehe* (Huai) Niu Xi, 33
Notoginseng radix, *siehe* San Qi, 753
Notopterygii rhizoma et radix, *siehe* Qiang Huo, 705
Nu Zhen Zi, *siehe* Nü Zhen Zi, 687

Oldenlandiae diffusae herba, *siehe* Bai Hua She She Cao, 69
Ophiopogonis radix, *siehe* Mai Men Dong, 631

Paeoniae lactiflorae albus radix, *siehe* Bai Shao Yao, 81
Paeoniae radix rubra, *siehe* Chi Shao (Yao), 185
Patriniae herba, *siehe* Bai Jiang Cao, 75
Perillae fructus, *siehe* Zi Su Zi, 1103
Persicae semen, *siehe* Tao Ren, 853

Phellodendri chinensis cortex, *siehe* Huang Bai, 467
Phragmitis communis rhizoma, *siehe* Lu Gen, 613
Pi Pa Ye, 693
Pinelliae rhizoma praeparatum cum zingibere, *siehe* Ban Xia (Jiang), 117
Plantaginis semen, *siehe* Che Qian Zi, 171
Platycladi semen, *siehe* Bai Zi Ren, 105
Platycodi grandiflori radix, *siehe* Jie Geng, 523
Pogostemonis herba, *siehe* Guang Huo Xiang, 403
Polygalae radix, *siehe* Yuan Zhi, 1033
Polygonati odorati rhizoma, *siehe* Yu Zhu, 1027
Polygoni cuspidati rhizoma et radix, *siehe* Hu Zhang, 455
Polygoni multiflori caulis, *siehe* Ye Jiao Teng, 985
Polygoni multiflori radix, *siehe* He Shou Wu, 429
Polypori umbellati sclerotium, *siehe* Zhu Ling, 1085
Poriae cocos sclerotium, *siehe* Fu Ling, 325
Poriae cocos sclerotium pararadicis, *siehe* Fu Shen, 337
Prunellae vulgaris spica, *siehe* Xia Ku Cao, 923
Pruni mume fructus, *siehe* Wu Mei, 893
Pseudoginseng radix, *siehe* San Qi, 753
Pseudostellariae heterophyllae radix, *siehe* Tai Zi Shen, 847
Psoraleae corylifoliae fructus, *siehe* Bu Gu Zhi, 141
Pu Gong Ying, 699
Puerariae radix, *siehe* Ge Gen, 369

Qiang Huo, 705
Qin Jiao, 711
Qing Hao, 717
Qing Pi, 723

Raphani sativi semen, *siehe* Lai Fu Zi, 575
Rehmanniae praeparata radix, *siehe* Shu Di (Huang), 833
Rehmanniae radix, *siehe* (Sheng) Di Huang, 45
Rehmanniae radix praep., *siehe* Shu Di (Huang), 833
Rehmanniae viridae radix, *siehe* (Sheng) Di Huang, 45
Ren Dong Teng, 729
Ren Shen, 735
Rhei radix et rhizoma, *siehe* Da Huang, 227
Rhei radix et rhizoma praeparata, *siehe* Jiu Da Huang, 551
Rhodiolae crenulatae radix, *siehe* Hong Jing Tian, 441
Rou Cong Rong, 741
Rou Gui, 747
Rubi chingii fructus, *siehe* Fu Pen Zi, 331

Salviae miltiorrhizae radix, *siehe* Dan Shen, 243
San Qi, 753
Sang Bai Pi, 759
Sang Ji Sheng, 765
Sang Ye, 771
Sang Zhi, 777
Saposhnikoviae radix, *siehe* Fang Feng, 313
Schisandrae chinensis fructus, *siehe* Wu Wei Zi, 899
Schizonepetae tenuifoliae herba, *siehe* Jing Jie, 543
Scrophulariae ningpoensis radix, *siehe* Xuan Shen, 971
Scutellariae baicalensis radix, *siehe* Huang Qin, 485
Scutellariae barbatae herba, *siehe* Ban Zhi Lian, 123
Sha Ren, 783
Sha Shen (Bei), 791
Shan Yao, 797
Shan Yu Rou, 803
Shan Zhu Yu, *siehe* Shan Yu Rou, 803
She Gan, 811
Shen Qu, 817
Sheng Di Huang, *siehe* (Sheng) Di Huang, 45
Sheng Jiang, 823
Shi Gao, 829
Shou Di Huang, *siehe* Shu Di (Huang), 833
Shu Di (Huang), 833
Shu Di Huang, *siehe* Shu Di (Huang), 833
Siegesbeckiae herba, *siehe* Xi Xian Cao, 917
Smilacis glabrae rhizoma, *siehe* Tu Fu Ling, 867
Sojae semen praeparatum, *siehe* Dan Dou Chi, 237
Sophorae flavescentis radix, *siehe* Ku Shen, 567
Spatholobi caulis, *siehe* Ji Xue Teng, 505
Suan Zao Ren, 839

Tai Zi Shen, 847
Talcum, *siehe* Hua Shi, 461
Tao Ren, 853
Taraxaci mongolici herba cum radice, *siehe* Pu Gong Ying, 699
Taxilli herba, *siehe* Sang Ji Sheng, 765
Tian Hua Fen, 859
Tribuli terrestris fructus, *siehe* Ji Li, 497
Trichosanthis fructus, *siehe* Gua Lou, 395
Trichosanthis radix, *siehe* Tian Hua Fen, 859

© HiperScan GmbH, *ValidationTool 2.4.3* und *ReportingTool 2.4.6*, Bericht *56-2.4-2022-01*

Tritici aestivi semen levis, *siehe* Fu Xiao Mai, 343
Tu Fu Ling, 867
Tu Huo, *siehe* Du Huo, 293
Tu Si Zi, 875

Uncariae ramulus cum uncis, *siehe* Gou Teng, 381

Vaccariae semen, *siehe* Wang Bu Liu Xing, 881
Violae herba, *siehe* Zi Hua Di Ding, 1097
Viticis fructus, *siehe* Man Jing Zi, 643
Vladimirae radix, *siehe* Chuang Mu Xiang, 215

Wang Bu Liu Xing, 881
Wu Jia Pi, 887
Wu Mei, 893
Wu Wei Zi, 899
Wu Yao, 905
Wu Zhu Yu, 911

Xanthii fructus, *siehe* Cang Er Zi, 147
Xi Xian Cao, 917
Xia Ku Cao, 923
Xian Mao, 929
Xiang Fu, 935
Xiao Hui Xiang, 941
Xie Bai, 947
Xin Yi, 953
Xing Ren, *siehe* (Ku) Xing Ren, 39
Xu Duan, 959
Xuan Fu Hua, 965
Xuan Shen, 971

Yan Hu Suo, 977
Ye Jiao Teng, 985
Yi Mu Cao, 991
Yi Yi Ren, 997
Yin Chen Hao, 1003
Yin Yang Huo, 1009
Yu Jin, 1015
Yu Xing Cao, 1021
Yu Zhu, 1027
Yuan Zhi, 1033

Ze Lan, 1041
Ze Xie, 1047
Zhe Bei Mu, 1053
Zhi Gan Cao, 1059
Zhi Ke, 1067
Zhi Mu, 1073
Zhi Qiao, *siehe* Zhi Ke, 1067
Zhi Shi, 1079
Zhu Ling, 1085
Zhu Ru, 1091
Zi Hua Di Ding, 1097
Zi Su Zi, 1103
Zingiberis rhizoma, *siehe* Gan Jiang, 363
Zingiberis rhizoma recens, *siehe* Sheng Jiang, 823
Zizyphi jujubae fructus, *siehe* Da Zao, 231
Zizyphi spinosae semen, *siehe* Suan Zao Ren, 839