

**Wissenschaftliche Stellungnahme  
zur Eignung der PHYDENT-ST-V5 Prüfmethode  
zur Identifizierung von TCM Granulatprodukten des Herstellers Sun Ten**

Gemäß §11 Absatz (1) der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) dürfen nur Ausgangsstoffe in Rezepturen eingesetzt werden, deren ordnungsgemäße Qualität in der Apotheke festgestellt worden ist. Die ordnungsgemäße Qualität wird in §6 Absatz (1) der ApBetrO als die Qualität in Übereinstimmung mit den pharmazeutischen Wissenschaften definiert. Als Grundlage zur Beurteilung der Qualität gemäß den pharmazeutischen Wissenschaften dienen sowohl die allgemeinen Monographien als auch aufgeführte Einzelmonographien in dem Europäischen Arzneibuch (Ph.Eur.), dem deutschen Arzneibuch (DAB) und dem DAC/NRF oder vergleichbare Arzneibücher. Auf dieser Basis ist die Apotheke verpflichtet, für jeden in einer Rezeptur eingesetzten Ausgangsstoff die Validität des Prüfzertifikates sowie die Identität mittels einem geeigneten monographierten Prüfverfahren zu überprüfen.

Bei Granulatprodukten der Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM) handelt es sich in der Regel um wässrige Rohdrogen-Extrakte, welche auf eine Trägersubstanz (in diesem Fall Maisstärke) aufgezogen sind. Da die für die jeweiligen Drogen gültigen Einzelmonographien in der Regel nicht auf die daraus hergestellten Granulatprodukte übertragbar sind, existierten bisher keine für die Apotheke anwendbaren arzneibuchkonformen Prüfvorschriften zur Durchführung der notwendigen Identitätsprüfungen.

Zu diesem Zweck entwickelte Phytax GmbH für die Identifikation von 165 Granulatprodukte des Herstellers Sun Ten mittels Infrarot-Spektroskopie eine computergestützte chemometrische Methode auf Basis von hierarchisch ineinander geschachtelten Künstlichen Neuronalen Netzen (KNN). Diese wurde gemäß den Vorgaben des Europäischen Arzneibuches (10.2) und den ICH (Q2)R1 Richtlinien validiert und im direkten Austausch mit dem Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker kontinuierlich optimiert. Zu verwenden ist die PHYDENT Prüfmethode mit Infrarot-Spektrometern der ALPHA Produktreihe (Bruker, Deutschland).

Gemäß des dem ZL vorliegenden Validierungsplan (PHYDENT-ST-V5 (002) und Validierungsbericht (PHYDENT-ST-V5 (002) erachtet das ZL die PHYDENT Methode als geeignet, die in der Validierung einbezogenen 165 Granulatprodukte des Herstellers Sun Ten eindeutig zu identifizieren. Die PHYDENT Methode ist fähig, Probenspektren von Gebinden der in der Datenbank hinterlegten Chargen dem richtigen Granulatprodukt zuzuordnen. Des Weiteren ist die Methode in der Lage, Trägermaterialien sowie Proben mit künstlicher Beimischung von Hilfsstoffen ab einem Anteil von 5-10% korrekt zurückzuweisen. Hierbei schnitt die Methode besser als eine zum Vergleich eingesetzte dünnschichtchromatographische Methode ab.



Der positiven Einschätzung des ZL zur Eignung der PHYDENT Methode als Identifizierungsmethode von Granulatprodukten der Fa. Sun Ten liegt folgender Sachverhalt zu Grunde:

- Die Vorgaben des Europäischen Arzneibuches (2.2.24) zur Validierung von chemometrischen Methoden wurden eingehalten.
- Der PHYDENT Methode liegt ein ausreichend großer Datensatz von insgesamt 4032 Spektren für die Erstellung der Lern- /Validierungsdaten sowie ein ausreichend großer unabhängiger Prüfdatensatz von insgesamt 1038 Spektren zu Grunde
- Die Überprüfung der Methode erfolgte an einem unabhängig von dem zur Entwicklung verwendeten (Lern-/Validierungsdatensatz) erstellten Prüfdatensatz
- Die Robustheit der Methode wurde am Beispiel von zwei baugleichen Bruker ALPHA IR-Geräten und verschiedenen Analysten belegt
- Die für die Beurteilung der erstellten Spektren hinterlegten Prüfkriterien (WTA, 40-20-40 sowie Extrapolation) sichern die Richtigkeit der gemachten Aussagen
- Im Rahmen der Validierung traten keine falsch positiven Resultate auf, weshalb eine ausreichende Selektivität gegeben ist
- Im Rahmen der Validierung wurden Trägermaterialien sowie Leermessung richtig zurückgewiesen.
- Alle verwendeten Referenzen wurden gemäß den Bestimmungen des jeweils aktuellen Europäischen Arzneibuchs sowie nach internen Qualitätsmanagementsystem der Firma Phytax geprüft.

Gemäß den Angaben von Phytax wird die PHYDENT Methode in regelmäßigen Abständen in Bezug auf die Aufnahme von neuen Chargen sowie Eliminierung nicht mehr verfügbarer Chargen der Granulatprodukte von Sun Ten aktualisiert. Um die Richtigkeit und Eignung der PHYDENT Methode in diesem Fall weiterhin zu sichern, ist nach jeder durchgeführten Aktualisierung die Durchführung einer Neuvalidierung erforderlich. Zudem ist eine regelmäßige Qualifizierung der verwendeten ALPHA Infrarotspektrometer vor Ort in der Apotheke erforderlich.

Auch wenn die PHYDENT Methode nur auf die Identifizierung der Sun Ten Granulatprodukte ausgelegt ist, begrüßt das ZL die nunmehr gegebene Möglichkeit, zumindest Granulatprodukte dieses Herstellers nach zuverlässiger Identitätsprüfung in der Apotheke den Patienten im Rahmen einer TCM Therapie zugänglich zu machen.

Eschborn, den 02.12.2020

A handwritten signature in blue ink that reads 'Mona Tawab'.

Prof. Dr. Mona Tawab  
Sachkundige Person nach §14 AMG  
Stellv. Wissenschaftliche Leitung