



اداره کل امور فرآورده های  
طبیعی، سنتی و مکمل

|  |            |    |               |            |            |
|--|------------|----|---------------|------------|------------|
| شيوه نامه الزامات ثبت مواد اوليه و فرآورده های طبيعي ليپوزومال و نانومقياس |            |    |               |            | عنوان      |
| ۸ از ۱   | شماره صفحه | ۰۰ | شماره بازنگری | ۱۴۰۳/۰۶/۲۱ | تاریخ صدور |
| NTS-NPO-WIN-005  |            |    |               |            | شماره      |

## شيوه نامه الزامات ثبت مواد اوليه و فرآورده های طبيعي ليپوزومال و نانومقياس

IFDA  
سازمان غذا و دارو

| عنوان             | تهیه کننده   | تایید کنندگان   |   |  | تصویب کننده   |
|-------------------|--|---|---|--|---|
|                   |  | تایید کننده اول   | تایید کننده دوم                         | تایید کننده سوم  |   |
| نام و امضا<br>سمت | دکتر عاطفه نعیمی فر<br>کارشناس اداره نظارت<br>ارزیابی و ثبت فرآورده های<br>طبیعی | دکتر آرزو روستائی<br>سرپرست اداره نظارت<br>ارزیابی و ثبت فرآورده های<br>طبیعی | مهندس مصطفی خالدی<br>سیستم مدیریت کیفیت | مهندس بهادر صید محمداکان<br>معاون فنی اداره کل امور<br>فرآورده های طبیعی، سنتی و<br>مکمل | دکتر علیرضا راستی<br>مدیر کل امور فرآورده های<br>طبیعی، سنتی و مکمل |

سازمان غذا و دارو  
اداره کل امور فرآورده های  
طبیعی، سنتی و مکمل

سیستم مدیریت کیفیت کیفیت  
کنترل و تایید شد  
امور کل فرآورده های طبیعی، سنتی و مکمل



اداره کل امور فرآورده های  
طبیعی، سنتی و مکمل

|  |            |    |               |            |            |                 |
|--|------------|----|---------------|------------|------------|-----------------|
| شيوه نامه الزامات ثبت مواد اوليه و فرآورده های طبيعي ليپوزومال و نانومقياس |            |    |               |            |            | عنوان           |
| ۸ از ۲   | شماره صفحه | ۰۰ | شماره بازنگری | ۱۴۰۲/۰۶/۲۱ | تاریخ صدور | NTS-NPO-WIN-005 |

### فهرست مطالب

- ۱- تاریخچه بازنگری ----- ۳
- ۲- هدف ----- ۴
- ۳- دامنه کاربرد ----- ۴
- ۴- اختصارات و تعاریف ----- ۴
- ۵- مسئولیت ها ----- ۵
- ۶- الزامات اختصاصی ----- ۵
- ۶-۱- ماده اولیه ----- ۵
- ۶-۲- فرآورده نهایی ----- ۶
- ۶-۳- بسته بندی دارو ----- ۷
- ۶-۴- تغییرات ----- ۸
- ۷- منابع ----- ۸

### جدول توزیع نسخ

| تعداد سند | محل نگهداری                                   | نوع سند   |
|-----------|---|-----------|
| ۱ نسخه    | سیستم تضمین کیفیت                             | نسخه اصلی |
| ۱ نسخه    | اداره نظارت و ارزیابی و ثبت فرآورده های طبیعی | نسخه کپی  |

این نسخه، تحت کنترل و غیرقابل تغییر است.  
هر گونه ای تغییری در این سند، باید بر اساس NTS-NPO-WIN-005 انجام شود.  
تعداد کل صفحات این شیوه نامه ۸ صفحه می باشد.

IFDA  
سازمان غذا و دارو





اداره کل امور فرآورده های  
طبیعی، سنتی و مکمل

|   |            |    |               |            |            |                 |
|---|------------|----|---------------|------------|------------|-----------------|
| شبه نامه الزامات ثبت مواد اولیه و فرآورده های طبیعی لیپوزومال و نانومقیاس |            |    |               |            |            | عنوان           |
| ۸ از ۳  | شماره صفحه | ۰۰ | شماره بازنگری | ۱۴۰۳/۰۶/۲۱ | تاریخ صدور | NTS-NPO-WIN-005 |
|   |            |    |               |            |            | شماره           |

### ۱- تاریخچه بازنگری

| تاریخ اعتبار | صفحات مورد بازنگری | شرح مختصر بازنگری | تاریخ بازنگری | شماره بازنگری |
|--------------|--------------------|-------------------|---------------|---------------|
| ۱۴۰۵/۰۶/۲۱   | ۰۰                 | ۰۰                | ۰۰            | ۰۰            |
| —            | —                  | —                 | —             | —             |

« کلیه بهره برداران باید از معتبر بودن آخرین نسخه این سند اطمینان حاصل نمایند.»



IFDA  
سازمان غذا و دارو







اداره کل امور فرآورده های  
طبیعی، سنتی و مکمل

|  |            |    |               |            |            |                 |
|--|------------|----|---------------|------------|------------|-----------------|
| شيوه نامه الزامات ثبت مواد اوليه و فرآورده های طبیعی لیپوزومال و نانومقیاس |            |    |               |            |            | عنوان           |
| ۸ از ۴   | شماره صفحه | ۰۰ | شماره بازنگری | ۱۴۰۳/۰۶/۲۱ | تاریخ صدور | NTS-NPO-WIN-005 |

## ۲- هدف

این سند، به منظور ساماندهی و شفاف سازی در مورد مستندات اختصاصی مورد نیاز برای ارائه در پرونده ثبت فرآورده های طبیعی فناورانه (نانومقیاس، آنکپسوله و لیپوزومال) تدوین شده است.

## ۳- دامنه کاربرد

این سند در حوزه ثبت ماده اولیه و فرآورده های نهایی طبیعی فناورانه شامل نانومقیاس، آنکپسوله و لیپوزومال کاربرد دارد.

## ۴- اختصارات و تعاریف

### ۴-۱- سازمان

سازمان غذا و دارو

### ۴-۲- اداره کل

اداره کل امور فرآورده های طبیعی، سنتی و مکمل سازمان غذا و دارو

### ۴-۳- اداره

اداره نظارت، ارزیابی و ثبت فرآورده های طبیعی

### ۴-۴- متقاضی

شرکت واجد صلاحیت برای فعالیت در حوزه فرآورده های طبیعی

### ۴-۵- کمیسیون قانونی

کمیسیون قانونی تشخیص (صلاحیت ساخت و ورود دارو و مواد بیولوژیک)

### ۴-۶- سامانه

فرم ثبت داروی طبیعی در سامانه صدور پروانه ثبت به نشانی [irc.fda.gov.ir](http://irc.fda.gov.ir)

### ۴-۷- فرآورده فناورانه

مواد اولیه و فرآورده نهایی طبیعی فناورانه شامل نانومقیاس، آنکپسوله یا لیپوزومال

### ۴-۸- لیپوزوم

وزیکول میکروسکوپی شامل دو لایه فسفولیپیدی که یک فضای مائی را احاطه نموده است. لیپوزومها به دلیل خصوصیات آمفی پاتیک، امکان دارورسانی ترکیبات هیدروفیل و لیپوفیل را فراهم می نمایند. اندازه لیپوزومها از ۲۰ نانومتر (وزیکول های تک لایه ای) تا ۱۰ میکرومتر (وزیکول های چندلایه ای) متغیر است.



سازمان غذا و دارو  
اداره کل امور فرآورده های  
طبیعی، سنتی و مکمل

سیستم مدیریت کیفیت

کنترل و تایید شد

اداره کل فرآورده های طبیعی، سنتی و مکمل



اداره کل امور فرآورده های  
طبیعی، سنتی و مکمل

|  |            |    |               |            |            |                 |
|--|------------|----|---------------|------------|------------|-----------------|
| شيوه نامه الزامات ثبت مواد اوليه و فرآورده های طبيعي ليپوزومال و نانومقياس |            |    |               |            |            | عنوان           |
| ۸ از ۵   | شماره صفحه | ۰۰ | شماره بازنگری | ۱۴۰۳/۰۶/۲۱ | تاریخ صدور | NTS-NPO-WIN-005 |

#### ۴-۹- دارو

جز فعال فرآورده اعم از ماده خالص شده یا فیتوکمیکال یا عصاره یا سایر انواع مواد فعال استحصال شده و به کار رفته در فرآورده

#### ۴-۱۰- DLS

Dynamic Light Scattering - پراکنندگی نور دینامیکی

#### ۴-۱۱- SEM

Scanning Electron Microscopy - میکروسکوپ الکترونی روبشی

#### ۴-۱۲- GPC

Gel Permeation Chromatography - کروماتوگرافی نفوذ ژلی / کروماتوگرافی ژل تراوایی

#### ۴-۱۳- 31P-NMR

Phosphorus-31 Nuclear Magnetic Resonance - طیف سنجی رزونانس مغناطیس هسته‌ای فسفر-۳۱

#### ۴-۱۴- FTIR

Fourier-Transform Infrared Spectroscopy - طیف سنجی مادون قرمز تبدیل فوریه

#### ۴-۱۵- AFM

Atomic Force Microscopy - میکروسکوپ نیروی اتمی

#### ۵- مسئولیت ها

مسئول فنی و صاحب پروانه: مسئولیت اجرای دقیق شیوه نامه در تکمیل و ارسال پرونده ثبت فرآورده طبیعی نانوفناورانه مطابق با مفاد شیوه نامه و سایر ضوابط مرتبط را دارد.

کارشناس اداره: مسئولیت ارزیابی کارشناسی پرونده در انطباق با ضوابط و اعلام نتیجه بررسی پرونده را دارد.

رئیس اداره: مسئولیت تأیید نتیجه بررسی کارشناسی را دارد.

مدیرکل: مسئولیت نظارت بر حسن اجرای شیوه نامه را دارد.

#### ۶- الزامات اختصاصی

##### ۶-۱- ماده اولیه

علاوه بر لزوم مطابقت پرونده با ضوابط جاری ثبت و تولید ماده اولیه و فرآورده های طبیعی، ارسال مدارک و مستندات اختصاصی تکمیلی مطابق با بندهای ذیل ضروری است:

۶-۱-۱- نوع و میزان اجزاء تشکیل دهنده

۶-۱-۲- اندازه ذره‌ای و توزیع اندازه ذره‌ای (به روش های GPC /SEM /DLS)



سازمان غذا و دارو  
اداره کل امور فرآورده های  
طبیعی، سنتی و مکمل

سیستم مدیریت کیفیت

کنترل و تایید شد

اداره کل فرآورده های طبیعی، سنتی و مکمل





|  |    |               |            |            |                 |       |
|--|----|---------------|------------|------------|-----------------|-------|
| شيوه نامه الزامات ثبت مواد اوليه و فرآورده های طبيعي ليپوزومال و نانومقياس |    |               |            |            |                 | عنوان |
| شماره صفحه   | ۰۰ | شماره بازنگری | ۱۴۰۳/۰۶/۲۱ | تاریخ صدور | NTS-NPO-WIN-005 | شماره |
| ۸ از ۶   |    |               |            |            |                 |       |

- ۶-۱-۳- شکل ذرات با استفاده از SEM
- ۶-۱-۴- تعیین تعداد دولاپه های لیپیدی به کمک SEM و 31P-NMR برای مواد اولیه لیپوزومال
- ۶-۱-۵- تعیین بار الکتریکی سطحی (پتانسیل زتا): توسط الکتروفورز یا DLS
- ۶-۱-۶- پایداری فیزیکی، شیمیایی و میکروبی (در شرایط طولانی مدت یا تسریع شده)
- ۶-۱-۷- مساحت سطح ذرات در واحد حجم یا جرم؛ به روش NMR
- ۶-۱-۸- تعیین وضعیت شبکه کریستالی
- ۶-۱-۹- تعیین ساختار سطحی (واکنشگری سطحی، گروه های سطحی، روکش های معدنی / آلی) به روش FTIR یا AFM
- ۶-۱-۱۰- بررسی باقی مانده حلال
- ۶-۱-۱۱- کنترل مواد جانبی از نظر کیفیت، خلوص و پایداری
- ۶-۱-۱۲- تعیین درصد داروی محبوس در حامل
- ۶-۱-۱۳- داده های ایمنی

## ۶-۲- فرآورده نهایی

### ۶-۲-۱- آزمون های اختصاصی ثبت فرآورده طبیعی فناورانه

- علاوه بر رعایت مقررات مترتب بر ثبت و تولید فرآورده های طبیعی، برای اطمینان از ایمنی، اثربخشی و کیفیت این فرآورده ها، رعایت ضوابط و انجام آزمون های اختصاصی ذیل الزامی است:
- ۶-۲-۱-۱- مواد تشکیل دهنده (نوع، شکل، میزان و نقش)
  - ۶-۲-۱-۲- توصیف و ترکیب حامل (نوع و میزان اجزاء تشکیل دهنده)
  - ۶-۲-۱-۳- اندازه ذره ای و توزیع اندازه ذره ای
  - ۶-۲-۱-۴- مورفولوژی حامل (شامل تعداد دولاپه های لیپیدی)
  - ۶-۲-۱-۵- تصاویر میکروسکوپی در ابعاد نانو (مستندات SEM، TEM و ...)
  - ۶-۲-۱-۶- تعیین درصد دارو محبوس در حامل و داروی آزاد
  - ۶-۲-۱-۷- بار الکتریکی سطحی (زتا پتانسیل): توسط الکتروفورز یا DLS
  - ۶-۲-۱-۸- دمای انتقال فاز
  - ۶-۲-۱-۹- پارامترهای مربوط به حامل شامل پایداری، بار، چگالی، ضخامت و ساختار فضایی
  - ۶-۲-۱-۱۰- پایداری فیزیکی، شیمیایی و میکروبی (در شرایط طولانی مدت یا تسریع شده)
  - ۶-۲-۱-۱۱- ساختار سطحی (واکنشگری سطحی، گروه های سطحی، روکش های معدنی / آلی)
  - ۶-۲-۱-۱۲- کنترل ترکیبات جانبی (اجزاء تشکیل دهنده حامل) از نظر کیفیت، خلوص و پایداری
  - ۶-۲-۱-۱۳- در مورد لیپوزوم های حاوی پوشش پلیمری آبدوست (مثل PEG): تعیین پارامترهای مربوط به پلیمر شامل پایداری، بار، چگالی، ضخامت و ساختار فضایی
  - ۶-۲-۱-۱۴- آزادسازی فرآورده از حامل در طول زمان
  - ۶-۲-۱-۱۵- مطالعه سمیت سلولی: مطالعات سمیت براساس راه مصرف در قالب سمیت های خوراکی، تزریقی و نیز با توجه به مدت زمان مصرف می بایست به صورت سمیت تحت حاد، حاد، تحت مزمن و مزمن مورد بررسی قرار گیرد.
- علاوه بر موارد فوق، حامل بسته به اینکه مطابق با مشخصات فرآورده ثبت شده اختصاصی اصلی تهیه گردیده، به ترتیب مشمول آزمون های ذیل نیز می گردد.





|  |            |    |               |            |            |                 |
|--|------------|----|---------------|------------|------------|-----------------|
| شيوه نامه الزامات ثبت مواد اوليه و فرآورده های طبيعي ليپوزومال و نانومقياس |            |    |               |            |            | عنوان           |
| ۸ از ۷   | شماره صفحه | ۰۰ | شماره بازنگری | ۱۴۰۳/۰۶/۲۱ | تاریخ صدور | NTS-NPO-WIN-005 |

این حالت برای فرآورده های فناورانه ای است که مطابق با مشخصات فرآورده ثبت شده اختصاصی اصلی و کاملاً مشابه با آن تولید شده باشد. منظور از تشابه با فرآورده اختصاصی اصلی داشتن ترکیب کیفی و کمی یکسان از جوانب زیر است:  
محتوای اکسیبیان های حامل، میزان داروی آزاد و محبوس در حامل، نسبت دارو به حامل.  
همچنین اجزای تشکیل دهنده حامل از نظر روش تهیه (طبیعی یا صنعتی) باید مشابه با فرآورده برند باشد.

۶-۲-۱- روش ساخت محصول

۶-۲-۲- نحوه پراکندگی دارو در داخل حامل

۶-۲-۳- محیط داخل حامل (حجم محیط مائی، pH، غلظت یون ها)

۶-۲-۴- توزیع اندازه ذره ای

۶-۲-۵- مورفولوژی حامل (از جمله تعداد دو لایه چربی در مورد لیپوزوم ها)

۶-۲-۶- دمای انتقال فاز

۶-۲-۷- حضور پلیمرهای پایدارکننده در جریان خون مثل PEG و ضخامت آن

۶-۲-۸- بار سطحی

۶-۲-۹- انجام مطالعه سمیت سلولی

تفاوت هایی نظیر تغییر در بافر، محافظ های ضد میکروبی یا آنتی اکسیدان به شرطی که متقاضی ثابت کند که تغییر ایجاد شده روی ایمنی و اثربخشی دارو تأثیری ندارد، پس از اعلام موضوع به اداره کل با ارائه مستندات قابل بررسی و امکان پذیر خواهد بود.

### ۶-۲-۲- نکات تکمیلی در فرآورده نهایی فناورانه

۶-۲-۱- برشماری دلایل منطقی و علمی جهت تولید فرآورده فناورانه الزامی است. (در صورت وجود نمونه مشابه از سازنده معتبر، ارائه مستندات مربوطه نیز باید صورت گیرد. ارائه مقالات معتبر در این زمینه نیز ضرورت دارد.)

۶-۲-۲- در صورتی که ماده برای اولین بار در دنیا به شکل فناورانه تولید می شود، نحوه تعیین مقدار مصرف در فرآورده نهایی باید تبیین گردد.

۶-۲-۳- مستندات بالینی انجام شده بر روی فرآورده فناورانه تولید شده در ایران و توسط شرکت سازنده درخواست دهنده و در خارج از ایران توسط شرکت تولید کننده آن باید ارائه گردد.

۶-۲-۴- چنانچه پس از بررسی مدارک و مستندات، نیاز به بررسی های تکمیلی برای پی بردن به چگونگی تغییر در ایمنی و اثربخشی دارو در فرمولاسیون لازم باشد، ضرورت انجام آزمون های تکمیلی به متقاضی اعلام خواهد شد.

### ۶-۳- بسته بندی دارو

علاوه بر رعایت ضوابط اداره نظارت، ارزیابی و ثبت فرآورده های طبیعی در مورد برگ راهنما و مندرجات بسته بندی فرآورده های طبیعی، نکات زیر باید در تهیه بسته بندی داروهای نانولیپوزومی رعایت گردد:

درج نکات آگاهی دهنده راجع به نانو ذره بودن و شکل دارویی لیپوزومی فرآورده بر روی بسته بندی به جهت اجتناب از بروز خطا در تجویز و جایگزینی دارو ارائه گردد.

همچنین لازم است هشدارهای زیر در برگ راهنمای داروی لیپوزومی درج گردد:

- عملکرد داروهای لیپوزومی در بدن ممکن است با داروهای غیر لیپوزومی تفاوت داشته باشد.

- فرآورده لیپوزومال نباید با سایر اشکال دارویی حاوی همان ماده مؤثره، بدون مشورت و تأیید پزشک جایگزین گردند.







اداره کل امور فرآورده های  
طبیعی، سنتی و مکمل

|                 |  |  |  |  |  |               |  |
|-----------------|--|--|--|--|--|---------------|--|
| شماره           |  |  |  |  |  | عنوان         |  |
| NTS-NPO-WIN-005 |  |  |  |  |  | شماره         |  |
| تاریخ صدور      |  |  |  |  |  | شماره بازنگری |  |
| ۱۴۰۳/۰۶/۲۱      |  |  |  |  |  | ۰۰            |  |
| شماره صفحه      |  |  |  |  |  | شماره         |  |
| ۸ از ۸          |  |  |  |  |  | ۸ از ۸        |  |

#### ۶-۴- تغییرات

دارو باید مطابق مشخصات اعلام شده در پروانه ساخت یا ورود تولید/ وارد و عرضه شود. هر گونه تغییر در شرایط ساخت/ ورود یا عرضه، باید از پیش به همراه مستندات به اطلاع اداره کل رسیده باشد و پس از صدور تاییدیه از سوی اداره کل قابل انجام خواهد بود.

#### ۷- منابع

Nanohealth.ir

#### ۸- پیوست

مصدق ندارد.



سازمان غذا و دارو

