



جمهوری اسلامی ایران  
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

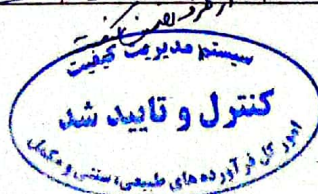
اداره کل امور فرآورده های  
طبیعی، سنتی و مکمل

شماره						NTS-NPO-WIN-011		تاریخ صدور		۱۴۰۲/۰۶/۱۹		شماره بازنگری		۰۰		شماره صفحه		۷ از ۱																			
عنوان																			شیوه نامه صدور و تمدید پروانه ساخت ماده اولیه و فرآورده طبیعی حاوی پروبیوتیک، پره‌بیوتیک، پُست‌بیوتیک																		

## شیوه نامه صدور و تمدید پروانه ساخت ماده اولیه و فرآورده طبیعی حاوی پروبیوتیک، پره‌بیوتیک، پُست‌بیوتیک

سازمان غذا و دارو

عنوان	تهیه کننده	تایید کنندگان			تصویب کننده
		تایید کننده اول	تایید کننده دوم	تایید کننده سوم	
سمت نام و امضا	دکتر پردیس محمدی پور کارشناس اداره نظارت، ارزیابی و ثبت فرآورده های طبیعی	دکتر آرزو روستائی سرپرست اداره نظارت، ارزیابی و ثبت فرآورده های طبیعی	مهندس مصطفی خالدي مسئول تضمین کیفیت	مهندس بهادر صید محمدیان معاون فنی اداره کل طبیعی، سنتی، مکمل و شیرخشک	دکتر علیضا رستمی مدیر کل امور فرآورده های طبیعی، سنتی، مکمل و شیرخشک





اداره کل امور فرآورده های  
طبیعی، سنتی و مکمل

عنوان: شیوه نامه صدور و تمدید پروانه ساخت ماده اولیه و فرآورده طبیعی حاوی پروبیوتیک، پره بیوتیک، پست بیوتیک

شماره	NTS-NPO-WIN-011	تاریخ صدور	۱۴۰۳/۰۶/۱۹	شماره بازنگری	۰۰	شماره صفحه	۷ از ۲
-------	-----------------	------------	------------	---------------	----	------------	--------

### فهرست مطالب

- ۱- تاریخچه بازنگری ..... ۳
- ۲- هدف ..... ۴
- ۳- دامنه کاربرد ..... ۴
- ۴- اختصارات و تعاریف ..... ۴
- ۵- مسئولیتها ..... ۵
- ۶- روش اجرا ..... ۵
- ۸- منابع ..... ۷
- ۹- پیوستها ..... ۷

### جدول توزیع نسخ

تعداد سند	محل نگهداری	نوع سند
۱ نسخه	واحد سیستم مدیریت کیفیت	نسخه اصلی
۱ نسخه	اداره نظارت، 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-011 انجام شود.  
تعداد کل صفحات این سند ۷ صفحه می باشد.





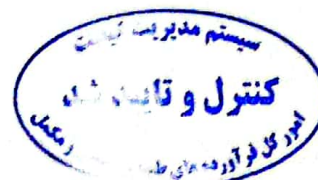
اداره کل امور فرآورده های  
طبیعی، سنتی و مکمل

شماره				NTS-NPO-WIN-011		تاریخ صدور		۱۴۰۳/۰۶/۱۹	شماره بازنگری	۰۰	شماره صفحه	۷/۳
عنوان												
شیوه نامه صدور و تمدید پروانه ساخت ماده اولیه و فرآورده طبیعی حاوی پروبیوتیک، پره‌بیوتیک، پست‌بیوتیک												

### ۱- تاریخچه بازنگری

شماره بازنگری	تاریخ بازنگری	شرح مختصر بازنگری	صفحات مورد بازنگری	تاریخ اعتبار
۰۰	۰۰	۰۰	۰۰	۱۴۰۵/۰۶/۱۹
—	—	—	—	—

\* کلیه بهره برداران باید از معتبر بودن آخرین نسخه این سند اطمینان حاصل نمایند.





اداره کل امور فرآورده های  
طبیعی، سنتی و مکمل

شيوه نامه صدور و تمدید پروانه ساخت ماده اولیه و فرآورده طبیعی حاوی پروبیوتیک، پره بیوتیک، پست بیوتیک					عنوان
۷ از ۷	شماره صفحه	۰۰	شماره بازنگری	۱۴۰۳/۰۶/۱۹	تاریخ صدور
					NTS-NPO-WIN-011
					شماره

## ۲- هدف

هدف از تدوین این شیوه نامه، ارائه مجموعه اصولی است که باید توسط متقاضی دریافت پروانه ساخت فرآورده طبیعی حاوی پره بیوتیک، پروبیوتیک و یا پست بیوتیک به منظور ارائه اطلاعات لازم در مورد ایمنی، کارایی و کیفیت فرآورده موضوع درخواست ثبت و صدور مجوز تولید در تنظیم و ثبت پرونده به کار گرفته شود.

## ۳- دامنه کاربرد

دامنه کاربرد این شیوه نامه کلیه درخواست های صدور و تمدید پروانه ساخت فرآورده پره بیوتیک، پروبیوتیک و پست بیوتیک بوده و از تاریخ ابلاغ لازم الاجرا است.

## ۴- اختصارات و تعاریف

### ۴-۱- اداره کل

اداره کل امور فرآورده های طبیعی، سنتی و مکمل

### ۴-۲- اداره

اداره نظارت، ارزیابی و ثبت فرآورده های طبیعی

### ۴-۳- کمیسیون قانونی

کمیسیون قانونی تشخیص صلاحیت ساخت و ورود دارو و مواد بیولوژیک

### ۴-۴- فرآورده طبیعی

که در این شیوه نامه به اختصار فرآورده نامیده می شود به آن دسته از داروها اطلاق می گردد که دارای منشأ گیاهی، قارچی، حیوانی، معدنی، میکروارگانسیم ها و یا فرآورده های حاصل از آنها به صورت خام و یا فرآیندی بوده و به منظور پیشگیری و درمان بیماری ها (تأمین سلامت جسم و روان) و ارتقاء سطح سلامت در انسان مورد استفاده قرار می گیرند.

### ۴-۵- پره بیوتیک

ترکیبات غذایی غیر قابل هضم توسط میزبان (عموماً فیبرهای الیگوساکاریدی مثل فروکتوالیگوساکارید، گالاکتوالیگوساکارید و ...) که بصورت انتخابی توسط باکتری های مفید گوارشی (بیفیدوباکتریوم و لاکتوباسیلوس) مصرف می شوند. بنابراین باعث تبدیل ترکیب میکروبیوتای روده به جمعیتی مفیدتر و سالم تر برای میزبان شده و بعلاوه اثرات مثبت دیگری برای سلامتی مثل افزایش جذب املاح، ممانعت از رشد پاتوژن ها، اثرات ایمنومودولاتوری و ... دارند.

### ۴-۶- پروبیوتیک

میکروارگانسیم های زنده ای هستند که اگر به میزان کافی در دسترس میزبان قرار گیرند، باعث ایجاد خواص سلامت بخش می شوند

### ۴-۷- سین بیوتیک

از ترکیب پره بیوتیک و پروبیوتیک ساخته شده و در دو گروه تقسیم بندی می شوند. در حالت نخست، ممکن است پره بیوتیک به طور خاص برای پروبیوتیک ها کارایی داشته باشد و در نتیجه سینرژیسیم میان آنها ایجاد شود. در حالت دوم این امکان وجود دارد که پره بیوتیک ها توسط پروبیوتیک های موجود در فرآورده مورد استفاده قرار نگیرند و صرفاً به بهبود میکروبیوتای روده کمک نمایند.

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





اداره کل امور فرآورده های  
طبیعی، سنتی و مکمل

شيوه نامه صدور و تمدید پروانه ساخت ماده اولیه و فرآورده طبیعی حاوی پروبیوتیک، پره‌بیوتیک، پُست‌بیوتیک					عنوان
شماره بازنگری	شماره صفحه	۰۰	تاریخ صدور	۱۴۰۲/۰۶/۱۹	NTS-NPO-WIN-011
۷/۵					شماره

#### ۴-۸- پست‌بیوتیک

به مجموعه‌ای از اجزای زیست‌فعال میکروبی اطلاق می‌شود که دارای اثرات مفیدی برای سلامت انسان و موجودات زنده هستند. این اجزا شامل زیست‌توده‌هایی نظیر سلول‌های مرده، تکه‌ها و اجزای سلولی، دیواره سلولی، ساختارهای سطحی سلول و کپسول باکتری است.

#### ۴-۹- سویه یا Strain

گروهی از موجودات که به یک گونه تعلق داشته اما ویژگی‌های ژنتیکی خاصی دارند که در سایر اعضای گونه یافت نمی‌شود.

#### ۵- مسئولیت‌ها

مسئول فنی و صاحب پروانه: مسئولیت اجرای دقیق شیوه‌نامه در تکمیل و ارسال پرونده ثبت ماده اولیه یا فرآورده طبیعی حاوی پروبیوتیک/پره‌بیوتیک/پُست‌بیوتیک و تولید و عرضه فرآورده مطابق با مفاد شیوه‌نامه و سایر ضوابط مربوط به ثبت و تولید ماده اولیه یا فرآورده طبیعی با رعایت مقررات جاری کشور 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 شیوه‌نامه و تأیید نهایی در صدور یا تمدید مجوز را دارد.

#### ۶- روش اجرا

هر فرآورده پروبیوتیک باید واجد شناسنامه پروبیوتیکی در بردارنده اطلاعات مربوط به تعیین ماهیت و هویت پروبیوتیکی، فعالیت همولیتیک، بررسی ژن‌های قابل انتقال مقاومت به آنتی‌بیوتیک‌های رایج، ژن‌های بیماری‌زا، مقاومت به اسید، مقاومت به نمک‌های صفاوی، مقاومت به شیره معده و روده (پسین، تریپسین)، چسبندگی به سلول‌های اپی‌تلیال، فعالیت کاتالازی، هیدرولیز آل-آرژنینین باشد و همچنین آلودگی با میکروارگانیسم‌های بیماری‌زا و عوامل فساد الزامی بوده و در پرونده ثبت تولیدی ماده اولیه یا فرآورده نهایی حاوی پروبیوتیک، ارائه مشخصات مربوط به سویه پروبیوتیکی، مطابق مفاد زیر ضروری است.

#### ۶-۱- مشخصات سلول

#### ۶-۱-۱- مدارک شناسایی مولکولی

گزارش ویژگی‌های سویه/ زیرسویه/ وارته/ سابتایپ به همراه توالی 16S Ribosomal RNA یا Whole Genome و درخت فیلوژنی الزامی است. به علاوه در صورت ثبت سلول در کلکسیون‌های معتبر ملی یا بین‌المللی، ارائه مشخصات ثبتی در بانک مربوطه الزامی است.

#### ۶-۱-۲- آزمون شناسایی

انجام آزمون‌های شناسایی سویه به روش‌های فنوتیپی و ژنوتیپی و ارائه نتایج و مدارک مربوطه ضروری است:

#### ۶-۱-۲-۱- روش‌های فنوتیپی

تشخیص و تأیید میکروارگانیسم با استفاده از محیط‌های کشت افتراقی و اختصاصی و انجام آزمون‌های بیوشیمیایی مطابق با الزامات بین‌المللی ضروری است.

سازمان غذا و دارو

اداره کل امور فرآورده های  
طبیعی، سنتی و مکمل





اداره کل امور فرآورده های  
طبیعی، سنتی و مکمل

شيوه نامه صدور و تمدید پروانه ساخت ماده اولیه و فرآورده طبیعی حاوی پروبیوتیک، پرهیپوتیک، پست بیوتیک							عنوان
۷ از ۶	شماره صفحه	۰۰	شماره بازنگری	۱۴۰۳/۰۶/۱۹	تاریخ صدور	NTS-NPO-WIN-011	شماره

### ۶-۱-۲-۲- روش های ژنوتیپی

تشخیص و تأیید گونه میکروارگانیسم بوسیله تکثیر توالی کامل ژنوم یا قطعه 16S Ribosomal RNA با استفاده از پرایمرهای اختصاصی در صورت نیاز با روش های تشخیصی تکمیلی و تأیید نتایج PCR با روش توالی یابی و رسم و ارائه درخت فیلوژنی ضروری است.

### ۶-۲- آزمون های تکمیلی ماده اولیه

ارائه روش و نتایج کامل آزمون هایی ذیل الذکر که بر روی ماده اولیه نهایی انجام می گیرد به شرح زیر الزامی است:

- ۶-۲-۱- مقاومت به اسید
- ۶-۲-۲- مقاومت به نمک های صفرای
- ۶-۲-۳- مقاومت به شیره معده (پپسین)
- ۶-۲-۴- مقاومت به شیره روده (تریپسین)
- ۶-۲-۵- تست کاتالاز
- ۶-۲-۶- همولیز
- ۶-۲-۷- هیدرولیز آرژینین
- ۶-۲-۸- چسبندگی به سلول اپیتلیال
- ۶-۲-۹- اندازه گیری پروتئین تام (ویژه مواد اولیه و فرآورده های نهایی حاوی پست بیوتیک بالاخص مخمر)
- ۶-۲-۱۰- اندازه گیری ویتامین های گروه ب (ویژه مواد اولیه و فرآورده های نهایی حاوی پست بیوتیک بالاخص مخمر)
- ۶-۲-۱۱- تعیین مقدار پره بیوتیک
- ۶-۲-۱۲- وجود ژن های بیماری زا قابل انتقال هستند
- ۶-۲-۱۳- ردیابی ژن های مقاومت به آنتی بیوتیک

### ۶-۳- شمارش سویه پروبیوتیکی و کنترل آلودگی های میکروبی

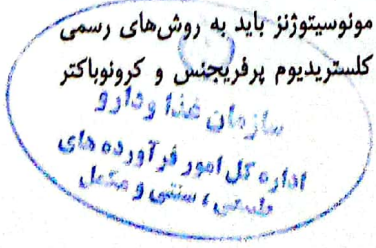
#### ۶-۳-۱- تعیین مقدار و شمارش سویه

شمارش پروبیوتیک و یا پست بیوتیک (در صورتی که پست بیوتیک از نوع سلول کامل میکروارگانیسم مرده باشد و از نوع زیست توده هایی نظیر تکه ها و اجزای سلولی، دیواره سلولی، ساختارهای سطحی سلول، کپسول باکتری و ... نباشد) براساس تعداد واحدهای تشکیل دهنده کلنی در یک گرم از کشت میکروبی در پایان تاریخ انقضای ماده اولیه یا فرآورده نهایی به همراه بازه قابل پذیرش گزارش شود.

#### ۶-۳-۲- کنترل آلودگی میکروبی

کشت های پروبیوتیک و پست بیوتیک باید از نظر آلودگی های میکروبی برحسب نوع فرآیند بسته بندی (کشت مایع / منجمد یا خشک) مطابق با فارماکوپه های معتبر بین المللی بررسی و گزارش شوند. تولیدکنندگان برای جلوگیری از آلودگی احتمالی، باید تمهیدات کنترلی لازم را در نظر بگیرند.

ماده اولیه و فرآورده نهایی حاوی پروبیوتیک از نظر فقدان میکروارگانیسم های بیماری زا شامل لیستریا مونوسیتوژنز، استافیلوکوکوس های کوآگولاز مثبت، استافیلوکوکوس اورئوس، سودوموناس آئروژینوزا، اشریشیا کلی، سالمونلا، و لیستریا مونوسیتوژنز باید به روش های رسمی پذیرفته شده و مناسب معتبر بررسی و تأیید شوند. علاوه بر میکروارگانیسم های فوق، عدم حضور کلسترییدیوم پرفریجنس و کروئوباکتر ساکارازی در فرآورده های گروه سنی نوزادان باید بررسی و اثبات شود.





اداره کل امور فرآورده های  
طبیعی، سنتی و مکمل

شبه نامه صدور و تمدید پروانه ساخت ماده اولیه و فرآورده طبیعی حاوی پروبیوتیک، پره بیوتیک، پست بیوتیک						عنوان
۷ از ۷	شماره صفحه	۰۰	شماره بازنگری	۱۴۰۳/۰۶/۱۹	تاریخ صدور	NTS-NPO-WIN-011
						شماره

#### ۷- مستندات اثر بخشی

برای اثبات موارد مصرف مورد ادعا، ارائه مستندات علمی و یا بالینی از مراجع معتبر الزامی است. در صورتی که ادعای مصرف به استناد منابع معتبر مختص سویه مشخصی باشد (Strain Specific) لازم است همان سویه در فرآورده به کار رود، در غیر این صورت انجام مطالعه بالینی مطابق با شرایط اعلام شده در شبه نامه صدور و تمدید پروانه ساخت فرآورده طبیعی به شماره سند NTS-NPO-WIN-006 توسط متقاضی، الزامی خواهد بود. در مورد فرآورده های طبیعی حاوی پره بیوتیک، میزان بکار رفته در فرمول و مقدار مورد استفاده آن در هر وعده مصرف باید در محدوده قابل پذیرش و مورد تأیید باشد که امکان ایجاد اثرات پره بیوتیکی داشته باشد.

#### ۸- منابع

1. Joint FAO/WHO Working Group Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food London, Ontario, Canada, April 30 and May I, 2002
2. Protocols, Methods in Biotechnology™, Humana Press Inc.
3. Sampo J. Lahtinen, Robert J. Boyle, Abelardo Margolles, Rafael Frias, 31- Safety Assessment of Probiotics, in Prebiotics and Probiotics Science and Technology, 2009, Springer Science+Business Media, LLC.
4. Yanyan Wang; Heping Zhang, Lei Zhang; Wenjun Liu; Yong Zhang; Xinchang Zhang, Tiansong, 2010, In vitro assessment of probiotic properties of Bacillus isolated from naturally fermented congee from Inner Mongolia of China, World Journal of Microbiology and Biotechnology, 26:1369-1377.
5. Valdez Graciela Font de and Taranto Maria Pia, Chapter 21, Probiotic Properties of Lactobacilli, Cholesterol Reduction and Bile Salt Hydrolase Activity, in Methods in Biotechnology, Food Microbiology Protocols, John F. T. Spencer and Alicia L. Ragout de Spencer, 2001 Humana Press Inc.
6. Hennequin C, Kauffmann-Lacroix C, Jobert A, Viard JP, Ricour C, Jacquemin JL, Berche P (2000): Possible role of catheters in Saccharomyces boulardii fungemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 19: 16-20.
7. Mackay AD, Taylor MB, Kibbler CC, Hamilton-Miller JMT (1999): Lactobacillus endocarditis caused by a probiotic organism. Clin Microbiol Infect, 5: 290-292.
8. Marteau P (2002): Safety aspects of probiotic products. Scand J Nutr, (In Press).
9. USP 46, General Chapters <64> PROBIOTIC TESTS.

#### ۹- پیوست ها

- پرونده جامع ماده اولیه طبیعی به شماره سند NTS-NPO-FRM-009
- پرونده جامع فرآورده طبیعی به شماره سند NTS-NPO-FRM-007

