PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION
PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME

GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS
ANNEXES

PE 009-13 (Annexes)
1 January 2017

ANNEX 7
ضمیمه 7
MANUFACTURE OF HERBAL MEDICINAL PRODUCTS
تولید فراورده های دارویی گیاهی

هرگونه نسخه‌برداری برای اهداف تجاری ممنوع می‌باشد.
نسخه‌برداری جهت استفاده در صورت ذکر مرجع بلامانع است.
جهت بروز رسانی و تطبیق به سایت *PIC/S* به آدرس
زیرمراجعه شود.

www.picscheme.org
www.fda.gov.ir

PRINCIPLE

اصول

Because of their often complex and variable nature, control of starting materials, storage and processing assume particular importance in the manufacture of herbal medicinal products.

به علت طبیعت پیچیده و متغیر فرآورده‌های دارویی گیاهی[1] ، کنترل مواد اولیه، انبارش و فرآیند تولید این محصولات از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است.

The "starting material" in the manufacture of an herbal medicinal product1 can be a medicinal plant, an herbal substance2 or an herbal preparation1. The herbal substance should be of suitable quality and supporting data should be provided to the manufacturer of the herbal preparation/herbal medicinal product.

مواد اولیه در تولید یک فرآورده‌ی دارویی گیاهی می‌تواند یک گیاه دارویی، یک جز از یک گیاه دارویی یا یک فرآورده‌ی گیاهی باشد. ماده‌ی گیاهی باید کیفیت مناسب داشته باشد و برای تولید یک فرآورده‌ی گیاهی یا محصول دارویی گیاهی باید اطلاعات پشتیبان تهیه گردد.

Ensuring consistent quality of the herbal substance may require more detailed information on its agricultural production. The selection of seeds, cultivation and harvesting conditions represent important aspects of the quality of the herbal substance and can influence the consistency of the finished product.

ممکن است برای حفظ کیفیت پایدار یک ماده‌ی گیاهی نیاز به اطلاعات تفصیلی بیشتری راجع به نحوه‌ی کاشت آن ماده باشد. انتخاب بذر، شرایط کاشت و جمع‌آوری جنبه‌ی مهم کیفیت یک ماده‌ی گیاهی را نشان می‌دهد و می‌تواند پایداری محصول نهایی را متاثر سازد.

Recommendations on an appropriate quality assurance system for good agricultural and collection practice are provided in national or international guidance documents on Good Agricultural and Collection Practice for starting materials of herbal origin .

تمهیدات لازم سیستم تضمین کیفیت مناسب برای فرآیندهای کاشت و برداشت مناسب در اسناد دستورالعمل ***HMPC*** : "راهنمای فرآیند کاشت و جمع‌آوری مناسب مواد اولیه‌ی گیاهی" تهیه شده است.

This Annex applies to all herbal starting materials: medicinal plants, herbal substances or herbal preparations.

این پیوست برای کلیه‌ی مواد اولیه‌ی گیاهی کاربرد دارد: گیاهان دارویی، اجزای گیاهی یا فرآورده‌های گیاهی

[1] – اصطلاح ***"herbal medicinal product/preparation"*** دربرگیرنده‌ی ***Traditional herbal medicinal product/preparation*** نیز می‌باشد.

Table illustrating the application of Good Practices to the manufacture of herbal medicinal products [4]

Activity	Good Agricultural and Collection Practice (GACP) #	Part II of the GMP Guide †	Part I of the GMP Guide †
Cultivation, collection and harvesting of plants, algae, fungi and lichens, and collection of exudates			
Cutting, and drying of plants, algae, fungi, lichens and exudates *			
Expression from plants and distillation**			
Comminution, processing of exudates, extraction from plants, fractionation, purification, concentration or fermentation of herbal substances			
Further processing into a dosage form including packaging as a medicinal product			

جدول شرح کاربرد شیوه‌ی مناسب تولید فرآورده‌های دارویی گیاهی

فعالیت	فرآیند کشت و جمع آوری مناسب ***(GACP)***	بخش دوم راهنمای ***GMP***	بخش اول راهنمای ***GMP***
کاشت، جمع‌آوری و برداشت گیاهان، جلبک‌ها، قارچ‌ها، گلسنگ‌ها و مواد مترشحه			
قلمه زدن و خشک کردن گیاهان، جلبک‌ها، قارچ‌ها، گلسنگ‌ها و مواد مترشحه			
عصاره گیری گیاهان			
خرد کردن، فرآوری مواد مترشحه، استخراج، جداسازی، خالص‌سازی، تغلیظ یا تخمیر مواد گیاهی			
فرآیند تبدیل به شکل دارویی شامل بسته‌بندی به عنوان یک محصول دارویی			

Explanatory Notes

†***..The GMP classification of the herbal material is dependent upon the use made of it by the manufacturing authorization holder. The material may be classified as an active substance, an intermediate or a finished***

product. It is the responsibility of the manufacturer of the medicinal product to ensure that the appropriate GMP classification is applied.

تقسیم بندی ***GMP*** مواد گیاهی به کاربرد آن توسط دارنده‌ی مجوز تولید بستگی دارد. ممکن است این مواد به عنوان یک ماده‌ی فعال، یک حد واسط یا یک محصول نهایی تقسیم بندی شوند. مسؤلیت اطمینان از کاربرد یک تقسیم بندی ***GMP*** مناسب بر عهده‌ی تولیدکننده‌ی محصولات گیاهی می‌باشد.

**** Manufacturers should ensure that these steps are carried out in accordance with the marketing authorization / registration. For those initial steps that take place in the field, as justified in the marketing authorization / registration, the national or international standards of Good Agricultural and Collection Practice for starting materials of herbal origin (GACP)# are applicable. GMP is applicable to further cutting and drying steps.***

تولیدکنندگان باید مطمئن شوند که این مراحل مطابق مجوز فروش/ثبت انجام گیرد. برای مراحل اولیه که در مزرعه صورت می‌پذیرند و در مجوز فروش/ثبت تصدیق شده‌اند، استاندارد ***GACP*** برای مواد اولیه‌ی گیاهی قابل اجراست.

اگر برای حفظ کیفیت محصولات در محدوده مشخصات مورد قبول یا مورد پذیرش، ضروری است که عصاره‌گیری همزمان با برداشت صورت پذیرد، در صورتی انجام آن در مزرعه مورد پذیرش می‌باشد که کشت مطابق ***GACP*** صورت گرفته باشد.

Regarding the expression from plants and distillation, if it is necessary for these activities to be an integral part of harvesting to maintain the quality of the product within the approved specifications, it is acceptable that they are performed in the field, provided that the cultivation is in compliance with national or international standards of GACP#. These circumstances should be regarded as exceptional and justified in the relevant marketing authorization / registration documentation. For activities carried out in the field, appropriate documentation, control, and validation according to the GMP principles should be assured. Regulatory authorities may carry out GMP inspections of these activities in order to assess compliance

همواره باید در نظر داشت شرایط ذکر شده یک شرایط استثنایی بوده و باید در اسناد ثبت/مجوز فروش مربوطه تصدیق گردد.

برای فعالیت‌هایی که در مزرعه انجام می‌گیرد باید مستندات، روش کنترل و صحه‌گذاری مناسب مطابق اصول ***GMP*** تضمین گردد.

مقامات قانونی باید به منظور ارزیابی تطابق این فعالیت‌ها با ***GMP*** نسبت به انجام بازرسی قانونی اقدام نمایند.

PREMISES

ساختمان و تجهیزات

Storage areas

انبار

1.Herbal substances should be stored in separate areas. The storage area should be equipped in such a way as to give protection against the entry of insects or other animals, especially rodents. Effective measures should be taken to prevent the spread of any such animals and micro-organisms brought in with the crude substance, to prevent fermentation or mould growth and to prevent cross-contamination. Different enclosed areas should be used to quarantine incoming herbal substances and for the approved herbal substances.

1. مواد گیاهی باید در محوطه‌های جداگانه ذخیره گردند. این انبار باید به نحوی تجهیز گردد که علیه ورود حشرات و یا دیگر حیوانات به خصوص جوندگان محافظت داشته باشد.

تمهیدات موثر باید برای جلوگیری از گسترش هرگونه جاندار و دیگر میکروارگانیسم‌های همراه مواد گیاهی و همچنین جلوگیری از تخمیر یا رشد کپک و آلودگی‌های متقاطع اتخاذ گردد.

از محوطه محصور جداگانه برای قرنطینه‌ی مواد گیاهی ورودی و مواد گیاهی تایید شده استفاده شود.

2.The storage area should be well aerated and the containers should be located in such a way as to .2 allow free circulation of air

2. تهویه‌ی انبار باید مناسب باشد و محفظه‌ها به نحوی قرار گیرند که جریان هوا آزادانه انجام گردد.

3.Special attention should be paid to the cleanliness and good maintenance of the storage areas particularly when dust is generated.

3. نظافت و نگهداری از انبار خصوص در هنگام تولید گردو غبار باید مورد توجه ویژه قرار گیرد.

4.Storage of herbal substances and herbal preparations may require special conditions of humidity, temperature or light protection; these conditions should be provided and monitored

4. در صورت نیاز به شرایط خاص رطوبت، دما، حفاظت در برابر نور هنگام ذخیره‌سازی مواد گیاهی و فرآورده‌های گیاهی، این شرایط تامین و کنترل گردد.

Production area

محوطه‌ی تولید

5.Specific provisions should be made during sampling, weighing, mixing and processing operations of herbal substances and herbal preparations whenever dust is generated, to facilitate cleaning and to avoid cross-contamination, as for example, dust extraction, dedicated premises, etc.

5. باید تمهیدات لازم جهت تسهیل تمیز کردن و اجتناب از بروز آلودگی متقاطع حین نمونه‌برداری، توزین، مخلوط کردن و فرآوری مواد اولیه‌ی گیاهی و فرآورده‌های گیاهی همراه با ایجاد گردوغبار لحاظ شود. به عنوان نمونه استخراج گردوغبار، مقدمات اختصاصی و ...

Equipment

تجهیزات

6. The equipment, filtering materials etc. used in the manufacturing process must be compatible with the extraction solvent, in order to prevent any release or undesirable absorption of substance that could affect the product.

6. تجهیزات، فیلترها و ... که در فرآیندهای تولید به کار می‌روند باید برای جلوگیری از آزادسازی یا جذب ناخواسته‌ی مواد که ممکن است بر فرآورده اثر داشته باشند، سازگار با حلال‌های استخراج باشند.

DOCUMENTATION

مستندسازی

Specifications for starting materials

معیارهای مواد اولیه:

7.Herbal medicinal product manufacturers must ensure that they use only herbal starting materials manufactured in accordance with GMP and the Marketing Authorization dossier. Comprehensive documentation on audits of the herbal starting material suppliers carried out by, or on behalf of the herbal medicinal product manufacturer should be made available. Audit trails for the active substance are fundamental to the quality of the starting material. The manufacturer should verify, where appropriate, whether the suppliers of the herbal substance / preparation are in compliance with Good Agricultural and Collection Practice[5] and – if not – apply appropriate controls in line with Quality Risk Management (QRM).

7. تولیدکنندگان فرآورده‌های دارویی گیاهی باید اطمینان داشته باشند که صرفا مواد اولیه‌ی گیاهی را مورد استفاده قرار می‌دهند که مطابق ***GMP*** و سوابق مجوز فروش تولید شده‌اند. مستندات جامع ارزیابی تامین‌کنندگان مواد اولیه‌ی گیاهی توسط سازندگان فرآورده‌های گیاهی و یا به نمایندگی از آن‌ها باید ارائه گردد. بازرسی مراقب این است که ماده‌ی موثره کیفیت مشابه کیفیت ماده اولیه داشته باشد.

تولیدکنندگان باید مطمئن شوند که تامین کنندگان فرآورده یا ماده‌ی گیاهی ***GACP*** را رعایت کنند.

8.To fulfil the specification requirements described in the basic requirements of the Guide (Chapter 4), documentation for herbal substances / preparations should include:

8. برای تکمیل الزامات مشروح در مقررات اصلی راهنما (فصل***4***)، مستندات فرآورده‌ها یا مواد اولیه‌ی گیاهی شامل موارد زیر است:

- the binomial scientific name of plant (genus, species, subspecies / variety and author (e.g. Linnaeus); other relevant information such as the cultivar name and the chemo type should also be provided, as appropriate;

- نام علمی دوبخشی گیاهان جنس، گونه، زیرگونه/واریته و نیا (به عنوان مثال ***Linnaeus***) سایر اطلاعات مرتبط مانند نام موجودات ذره‌بینی خاکهای زراعتی و کموتایپ باید به نحو مقتضی تهیه گردد.

- details of the source of the plant (country or region of origin and where applicable, cultivation, time of harvesting, collection procedures, possible pesticides used, possible radioactive contamination, etc.);

- جزئیات منبع گیاهان (کشور یا رویشگاه اصلی، و محلی که مورد استفاده قرار می‌گیرد، کاشت، زمان برداشت، فرآیندهای جمع‌آوری، آفت‌کش‌های استفاده شده‌ی احتمالی، آلودگی رادیواکتیو احتمالی و ...)

- which part(s) of the plant is/are used;

- بخش مورد استفاده‌ی گیاه
- when a dried plant is used, the drying system should be specified;

- شرح سیستم خشک‌کن هنگام کاربر گیاه خشک شده
- a description of the herbal substance and its macro and microscopic examination;

- شرح ماده گیاهی و آزمایشات میکروسکوپیک و ماکروسکوپیک انجام شده بر روی آن

- suitable identification tests including, where appropriate, identification tests for constituents with known therapeutic activity, or markers. Specific distinctive tests are required where an herbal substance is liable to be adulterated / substituted. A reference authentic specimen should be available for identification purposes;

- آزمایشات شناسایی لازم، شامل تست‌های شناسایی مواد متشکله با کاربرد درمانی شناخته شده یا مارکرها. آزمایشات جداگانه‌ی ویژه در صورت تقلبی بودن ماده‌ی گیاهی لازم است. برای دستیابی به اهداف شناسایی، یک منبع معتبر باید در دسترس باشد.
- the water content for herbal substances, determined in accordance with the relevant Pharmacopoeia;

- محتوای آب مواد اولیه‌ی گیاهی مطابق فارماکوپه‌ی اروپا تعیین شود.
- assay of constituents of known therapeutic activity or, where appropriate, of markers; the methods suitable to determine possible pesticide contamination and limits accepted in accordance with relevant Pharmacopoeia methods or, in absence of thereof, with an appropriate validated method, unless otherwise justified;

- تعیین مقدار ماده‌ی متشکله‌ی دارای فعالیت درمانی شناخته شده و یا شاخص‌ها در زمان مقتضی، روش‌های مناسب اندازه‌گیری آلودگی احتمالی آفت‌کش‌ها و محدوده‌ی مجاز آن‌ها مطابق با روش‌های فارماکوپه‌ی اروپا و یا روش‌های مناسب تاییدشده در غیاب آن مگر آنکه خلافش ثابت شده باشد.
- tests to determine fungal and/or microbial contamination, including aflatoxins, other mycotoxins, pest-infestations and limits accepted, as appropriate;

- آزمایشاتی برای تعیین آلودگی قارچی یا میکربی شامل آفلاتوکسین‌ها، سایر مایکوتوکسین‌ها و هجوم آفت و حدود قابل قبول آن به نحو مقتضی.
- tests for toxic metals and for likely contaminants and adulterants, as appropriate;

- آزمایشاتی برای فلزات سنگین و آلودگی‌هاسی احتمالی و تقلبات به نحو مقتضی

- tests for foreign materials, as appropriate;

- آزمایشاتی برای مواد خارجی به نحو مقتضی
- any other additional test according to the relevant Pharmacopoeia general monograph on herbal substances or to the specific monograph of the herbal substance, as appropriate.

- هر آزمون اضافه‌ی دیگر مطابق با منوگراف عمومی فارماکوپه‌ی اروپا قابل انجام بر روی مواد گیاهی یا مطابق با منوگراف اختصاصی ماده گیاهی به نحو مقتضی

Any treatment used to reduce fungal/microbial contamination or other infestation should be documented. Specifications and procedures should be available and should include details of process, tests and limits for residues.

لازم به ذکر است، هر راهکاری که برای کاهش آلودگی قارچی/میکروبی یا سایر مخاطرات استفاده می‌شود باید مستند گردد. معیارها و روش‌ها باید در دسترس بوده و شامل جزئیات فرآیند، آزمایشات و محدوده‌ها باشد.

Processing instructions

دستورالعمل‌های فرآوری:

9.The processing instructions should describe the different operations carried out upon the herbal substance such as cleaning, drying, crushing and sifting, and include drying time and temperatures, and methods used to control cut size or particle size.

9. دستورالعمل‌های فرآوری باید عملیات مختلفی که بر روی ماده‌ی گیاهی انجام می‌گیرند نظیر تمیزکردن، خشک کردن، خرد کردن، غربالگری شامل زمان و دمای خشک کردن و روش‌های اندازه‌ی برش و دانه‌بندی را توصیف کنند.

10.In particular, there should be written instructions and records, which ensure that each container of herbal substance is carefully examined to detect any adulteration/substitution or presence of foreign matter, such as metal or glass pieces, animal parts or excrement, stones, sand, etc., or rot and signs of decay.

10. علی‌الخصوص، باید دستورالعمل‌ها و پرونده‌ها تهیه و اطمینان حاصل گردد که کلیه‌ی مخازن حاوی ماده‌ی اولیه‌ی گیاهی به دقت برای کشف هر گونه ماده‌ی تقلبی یا وجود ماده‌ی خارجی مانند فلز، خرده شیشه، اندام‌های حیوانات یا مدفوع آن‌ها، سنگ و شن ریزه و ...، پوسیدگی و علائم آن مورد آزمون قرار می‌گیرد.

11.The processing instructions should also describe security sieving or other methods of removing foreign materials and appropriate procedures for cleaning/selection of plant material before the storage of the approved herbal substance or before the start of manufacturing.

11. دستورالعمل‌های فرآوری باید باید امنیت الک کردن و یا سایر روش‌های حذف مواد خارجی و فرآیندهای مناسب جهت پاکسازی و یا انتخاب مواد گیاهی پیش از ذخیره‌سازی مواد گیاهی تایید شده و یا پیش از شروع فرآیند ساخت را توصیف کند.

12.For the production of an herbal preparation, instructions should include details of solvent, time and temperatures of extraction, details of any concentration stages and methods used.

12. برای تولید یک فرآورده‌ی گیاهی، باید دستورالعمل‌ها شامل جزئیات حلال، زمان و دمای استخراج، جزئیات مراحل تغلیظ و روش‌های آن موجود باشد.

QUALITY CONTROL

کنترل کیفیت

Sampling

نمونه‌برداری:

13.Due to the fact that medicinal plant/herbal substances are heterogeneous in nature, their sampling should be carried out with special care by personnel with particular expertise. Each batch should be identified by its own documentation.

13. با در نظر گرفتن این حقیقت که مواد گیاهی/گیاه دارویی در طبیعت همگن هستند، نمونه‌برداری از آن‌ها باید با مراقبت خاص توسط پرسنل ماهر انجام گیرد. هر سری ساخت ***(Batch)*** باید با مستندات مربوطه مشخص شود.

14.A reference sample of the plant material is necessary, especially in those cases where the herbal substance is not described in the relevant Pharmacopoeia. Samples of unmilled plant material are required if powders are used.

14. نمونه‌ی رفرنس از مواد گیاهی به ویژه در مواردی که ماده‌ی گیاهی در فارماکوپه‌ی اروپا یا فارماکوپه‌ی دیگری توصیف نشده است، لازم می‌باشد. در صورت استفاده از پودر، نمونه‌های گیاه آسیاب نشده نیاز است.

15.Quality Control personnel should have particular expertise and experience in herbal substances, herbal preparations and/or herbal medicinal products in order to be able to carry out identification tests and recognize adulteration, the presence of fungal growth, infestations, non-uniformity within a delivery of crude material, etc.

15. پرسنل کنترل کیفیت باید مهارت ویژه و تجربه‌ی کافی در خصوص مواد گیاهی، فرآورده‌های گیاهی و داروهای گیاهی داشته باشند تا قادر به انجام تست‌های تشخیصی باشند و تقلب، رشد قارچ، عدم یکنواختی مواد اولیه‌ی تحویلی و ... را تشخیص دهند.

16.The identity and quality of herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products should be determined in accordance with the relevant current national or international guidance on quality and specifications of herbal medicinal products and traditional herbal medicinal products and, where relevant, to specific pharmacopoeia monographs.

16. خصوصیات و کیفیت مواد گیاهی، فرآورده‌های گیاهی و داروهای گیاهی باید مطابق با راهنمای اروپایی فعلی مربوطه در خصوص کیفیت و معیارهای فرآورده دارویی گیاهی تعیین شود.