

НАО «Казахский национальный медицинский университет
имени С.Д. Асфендиярова»

УДК 615.012:633.883.2

На правах рукописи

САБИТОВ АСХАТ СУЛТАНОВИЧ

**Разработка и оценка соответствия парфюмерно-косметической продукции
на основе шиповника широкошипового (*Rosa platyacantha* Schrenk.)**

6D074800 – Технология фармацевтического производства

Диссертация на соискание степени
доктора философии (PhD)

Научные консультанты:
д.фарм.н., профессор Сакипова З.Б.
д.фарм.н., профессор Тулегенова А.У.
Зарубежные консультанты:
PhD, Associate Professor Fabio Boylan

Республика Казахстан
Алматы, 2022

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....	4
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	5
ВВЕДЕНИЕ.....	6
1 СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ РАСТЕНИЙ РОДА <i>ROSA L.</i>	12
1.1 Общая характеристика растений рода <i>Rosa L.</i>	12
1.2 Ботаническое описание, географическое распространение растений рода <i>Rosa L.</i> , произрастающих на территории Республики Казахстан..	13
1.3 Химический состав, фармакологическая активность и применение в этнофармакологии и научной медицине растений рода <i>Rosa L.</i>	15
1.4 Нормативные требования и оценка качества косметических продуктов для выхода на рынки Республики Казахстан, ЕАЭС и ЕС..	20
1.5 Вектор развития отечественной парфюмерно-косметической отрасли	24
Выводы.....	26
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	28
2.1 Объекты исследования	28
2.2 Методы исследования	30
3 КОНЦЕПЦИЯ ПРОИЗВОДСТВА РАСТИТЕЛЬНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ ШИПОВНИКА ШИРОКОШИПОВОГО И АСПЕКТЫ ФАРМАЦЕВТИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	41
3.1 Маркетинговые исследования рынка парфюмерно-косметической продукции в Республике Казахстане и обоснование производства новых продуктов на основе отечественных ресурсов шиповника широкошипового.....	41
3.2 Концепция производства полного цикла косметической продукции на основе растительной субстанции шиповника широкошипового.....	43
3.3 Разработка надлежащей технологии сбора и переработки, установления условий хранения сырья шиповника широкошипового в рамках GACP.....	48
3.4 Изучение морфологических и анатомических признаков цветков, плодов, листьев и стеблей шиповника широкошипового.....	50
3.5 Изучение фармацевтико-технологических характеристик сырья шиповника широкошипового.....	54
3.6 Химическое изучение шиповника широкошипового как природного источника биологически активных соединений косметического назначения.....	56
3.7 Стандартизация сырья шиповника широкошипового и установление критериев приемлемости показателей качества.....	62
3.8 Исследование стабильности и установление сроков хранения сырья шиповника широкошипового.....	66
Выводы.....	68

4	ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЭКСТРАКТОВ И ОЦЕНКА ИХ БЕЗОПАСНОСТИ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ.....	70
4.1	Разработка технологии получения экстрактов из сырья шиповника широкошипового.....	70
4.2	Стандартизация экстрактов из сырья шиповника широкошипового и установление критериев приемлемости показателей качества.....	73
4.3	Исследования стабильности и определение сроков хранения экстрактов из сырья шиповника широкошипового.....	73
4.4	Оценка безопасности и установление профиля биологической активности.....	74
	Выводы.....	85
5	РАЗРАБОТКА И ОЦЕНКА КАЧЕСТВА КРЕМА КОСМЕТИЧЕСКОГО С ЭКСТРАКТОМ ШИПОВНИКА ШИРОКОШИПОВОГО И ТЕХНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЕГО ПРОИЗВОДСТВА.....	87
5.1	Растение <i>Rosa platyacantha</i> Schrenk как потенциальный растительный фотозащитный фильтр для кожи.....	87
5.2	Разработка состава, технологии получения и оценка качества крема косметического с шиповником широкошиповым.....	93
5.3	Валидация опытно-промышленного производства крема косметического с шиповником широкошиповым.....	99
5.4	Исследования стабильности, установление срока и условий хранения крема косметического.....	111
5.5	Технико-экономическое обоснование инвестиционного проекта по производству крема косметического с шиповником широкошиповым	111
	Выводы.....	123
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	125
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ПАРФЮМЕРНО-КОСМЕТИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ.....	130
	СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	131
	ПРИЛОЖЕНИЯ.....	150

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие нормативные документы:

ГОСТ Р 7.0.100–2018 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления

Постановление Правительства Республики Казахстан от 12 октября 2021 года № 725. Об утверждении национального проекта «Качественное и доступное здравоохранение для каждого гражданина «Здоровая нация».

Постановление Правительства Республики Казахстан от 31 декабря 2019 года № 1050 «Об утверждении Государственной программы индустриально-инновационного развития Республики Казахстан на 2020 – 2025 годы».

Стратегический план Министерства здравоохранения Республики Казахстан на 2020 - 2024 годы, утвержден приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан, от 10 января 2020 г. № 5.

Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10 мая 2018 года №6 «О Руководстве по качеству лекарственных растительных препаратов».

Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26 февраля 2020 года №2 «О Руководстве по исчислению даты начала отчета срока годности готовых лекарственных форм лекарственных препаратов для медицинского применения и ветеринарных лекарственных препаратов».

Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 12 февраля 2019 года № 6 «О Руководстве по выбору тестов и критериев приемлемости для составления спецификаций на лекарственное растительное сырье, растительные фармацевтические субстанции (препараты на основе лекарственного растительного сырья и лекарственные растительные препараты)».

ISO 16128-1:2016 Руководство по техническим определениям и критериям для натуральных и органических косметических ингредиентов и продуктов.

ISO 21148:2005 Продукция косметическая. Микробиология. Общие указания по микробиологическому контролю.

ISO 11930:2012 Продукция косметическая. Микробиология. Оценка антимикробной защиты косметической продукции.

ISO 16212:2017 Косметика. Микробиология. Подсчет дрожжей и плесени.

ISO 24443:2012 Определение светозащитных свойств UVA солнцезащитного крема *in vitro* и так далее.

Технический регламент Таможенного Союза ТР ТС 009/2011 О безопасности парфюмерно-косметической продукции (далее - «ТР ТС 009/2011»).

Регламент Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 30 ноября 2009 года № 1223/2009 «О косметической продукции».

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ABTS	- 2,2'-азино-бис(3-этилбензотиазолин-6-сульфокислота)
CID	- Индуцированное столкновение
DCVC	- Сухая колоночная вакуумная хроматография
FBS	- Фетальная бычья сыворотка
FMCG	- Fast moving consumer goods
МС	- масс-спектрометрия
HaCaT	- Иммуортиализованные кератиноциты человека
Kd	Коэффициент динамического разжижения
LD	- Lethal Dose (летальная доза)
NPV	- Чистый дисконтированный доход (Net present value)
SPF	- Sun Protection Factor (фактор защиты от солнца)
АФИ	- Активный фармацевтический ингредиент
АФК	- Активная форма кислорода
БАВ	- Биологически-активные вещества
ВСПХ	- Высокоскоростная противоточная хроматография
ВЭЖХ	- Высокоэффективная жидкостная хроматография
ВЭЭХ	- Высокоэффективная эксклюзионная хроматография
ГФ РК	- Государственная фармакопея Республики Казахстан
ГХ	- Газовая хроматография
ДМСО	- Диметилсульфоксид
ЕАЭС	- Евразийский экономический союз
ЕС	- Европейский Союз
ИЛ	- Интерлейкин
ЛП	- Лекарственный препарат
ЛРС	- Лекарственное растительное сырье
ЛС	- Лекарственное средства
ЛЭК	- Локальный этический комитет
МС	- Механическая стабильность
НД	- Нормативный документ
НМ	- Народная медицина
ОМ	- Официальная медицина
ПКП	- Парфюмерно-косметическая продукция
ПНЖК	- Полиненасыщенные жирные кислоты
СТ РК	- Национальный стандарт Республики Казахстан
ТР	- Технологический регламент
ТС	- Таможенный союз
ТСХ	- Тонкослойная хроматография
ТЭО	- Технико-экономическое обоснование
УФ	- Ультрафиолетовый
ЯМР	- Спектроскопия ядерного магнитного резонанса

ВВЕДЕНИЕ

Общая характеристика работы. Настоящая диссертационная работа посвящена изучению шиповника широкошипового (*Rosa platyacantha* Schrenk.) в качестве растительной фармацевтической субстанции и созданию парфюмерно-косметической продукции в виде крема на ее основе.

Актуальность. Задача укрепления здоровья населения является приоритетным направлением в рамках осуществления национального проекта «Качественное и доступное здравоохранение для каждого гражданина «Здоровая нация». Несмотря на темпы роста отечественной фармацевтической промышленности, в том числе парфюмерно-косметической отрасли, по-прежнему актуальной проблемой остается импортозависимость, выраженная долей отечественного производства лекарственных средств и косметической продукции соответственно 83 % и 90 %. Таким образом, внутреннее производство парфюмерно-косметической продукции, по данным Агентства Республики Казахстан по статистике, составляет менее 10 % от всего потребления.

В рамках Стратегического плана развития промышленности «Казахстан - 2030» и Государственной программы инфраструктурного развития "Нұрлы жол" на 2020–2025 годы создание новых отечественных производств товаров народного потребления, в том числе парфюмерно-косметической продукции, получило статус государственного приоритета в качестве одного из основных драйверов роста экономического благосостояния населения. Для обеспечения конкурентоспособности парфюмерно-косметической продукции на мировом уровне необходимым условием является развитие наукоемких производств полного цикла.

Производство полного цикла парфюмерно-косметических продуктов, осуществляемое в соответствии с требованиями надлежащих практик GACP и GMP, обеспечит постоянство и однородность качества продукции.

В последние годы в Республике Казахстан наблюдается активное формирование и развитие такой сферы деятельности как косметология. Косметологические центры эстетической медицины, оказывающие косметологические услуги, сформировали прочный кластер предприятий малого и среднего бизнеса. Рынок такой продукции полностью показывает ежегодный рост потребления населением, включающий в себя как увеличение оборота, так и расширение номенклатуры продуктов. Вместе с тем наблюдается тенденция к разработке оригинальных рецептур парфюмерно-косметических продуктов за счет внедрения достижений современной фармацевтической науки и новых технологий производства.

Для создания оригинальных парфюмерно-косметических продуктов ценным источником биологически активных веществ являются растения рода *Rosa* семейства *Rosaceae*.

Фармакопейные виды шиповника (*Rosa acicularis* Lindl., *Rosa beggeriana* Schrenk., *Rosa corymbifera* Borkh., *Rosa fedtschenkoana* Regel., *Rosa majalis* Herrm.) широко применяются в качестве антибактериального,

противовоспалительного, гепатопротекторного, антиоксидантного, гипогликемического, желчегонного и иммуностимулирующего средства. Нефармакопейные же виды нашли широкое применение в народной медицине как общеукрепляющие и витаминные средства. Из многочисленных применяемых видов шиповника остается не изученным для вышеуказанных целей такой представитель рода *Rosa* как шиповник широкошиповый (*Rosa platyacantha* Schrenk.), широко произрастающий на территории Республики Казахстан и не уступающий по своим ценным свойствам другим видам.

Разработка растительных фармацевтических субстанций и инновационных косметических продуктов на их основе из сырья шиповника широкошипового представляется перспективным направлением в фармацевтико-технологических исследованиях.

Цель диссертационной работы:

Разработка технологии получения растительных фармацевтических субстанций из шиповника широкошипового (*Rosa platyacantha* Schrenk.) и создание на их основе оригинального косметического средства.

Задачи диссертационной работы:

1. Провести маркетинговые исследования казахстанского рынка парфюмерно-косметической продукции.

2. Заготовка, фармацевтико-технологическое исследование и стандартизация сырья из шиповника широкошипового.

3. Разработка технологии производства растительных фармацевтических субстанций из шиповника широкошипового и установление профиля их фармакологической активности.

4. Разработка состава, технологии и стандартизация крема косметического с экстрактом шиповника широкошипового.

5. Трансфер технологии и валидационная оценка опытно-промышленного производства крема косметического с экстрактом шиповника широкошипового

6. Технико-экономическое обоснование производства крема косметического и план его коммерциализации.

Объекты исследования: шиповник широкошиповый и его морфологические органы (листья, стебли, цветки/бутоны и плоды), экстракт из плодов шиповника широкошипового, крем косметический.

Методы исследования: фармакопейные и нефармакопейные методы (физические, физико-химические, фармакогностические, фармацевтико-технологические, фармакологические, биологические, информационно-аналитические и статистические), а также маркетинговые методы исследования.

Научная новизна. Впервые:

- проведен маркетинговый анализ отечественного рынка парфюмерно-косметической продукции с растительными фармацевтическими субстанциями с целью обоснования производства новых продуктов.

- проведено фармацевтико-технологическое исследование сырья шиповника широкошипового (*Rosa platyacantha* Schrenk.). С целью стандартизации сырья определены морфологические и анатомо-

диагностические признаки листьев, цветков и плодов.

- проведена комплексная характеристика химического профиля и отдельных биологических свойств экстрактов, полученных из различных частей вида (*Rosa platyacantha* Schrenk.). Установлено наличие галловой и эллаговой кислот и их производных, кверцетина, рутина, кемпферола и их производных как наиболее характерных компонентов химического состава растения. Впервые подтверждено наличие производных бревифолина у вида (*Rosa platyacantha* Schrenk.).

- установлено, что экстракт из бутонов *Rosa platyacantha* Schrenk. обладает значительным антиоксидантным потенциалом, подтвержденным общепринятыми анализами удаления радикалов DPPH и ABTS, а также исследованиями *in vitro* на кератиноцитах HaCaT. Экстракт из бутонов эффективен против клеток меланомы человека, при этом проявляет значительно меньшую цитотоксичность в отношении нераковых клеток кожи, эффективно ингибирует монофенолазную и дифенолазную активность тирозиназы. Основываясь на профиле биологической активности экстракт цветочных бутонов *Rosa platyacantha* Schrenk. следует рассматривать как эффективный активный ингредиент осветляющей, антивозрастной и защищающей косметики для кожи.

- разработан новый способ получения экстракта из сырья шиповника широкошипового, позволяющий повысить выход биологически активных веществ. Новизна разработанного способа подтверждена патентом на полезную модель № 6574 «Способ получения экстракта шиповника», зарегистрированным в Государственном реестре полезных моделей РК 29.10.2021 года (Приложение А).

- установлена безопасность, а также изучено местно-раздражающее и аллергизирующее действие экстрактов из шиповника широкошипового (Приложение Б).

- разработана оригинальная рецептура и оптимальная технология получения крема косметического с шиповником широкошиповым. Подана заявка на выдачу патента Республики Казахстан на полезную модель № 2022/0626.2 от 15.07.2022 «Крем, обладающий антиоксидантным, осветляющим, антиколлагеназным, антиэластазным, антитирозидазным, антимеланомным действиями», (Приложение В).

Основные положения диссертационного исследования, выносимые на защиту:

- результаты маркетингового анализа казахстанского рынка парфюмерно-косметической продукции и обоснование производства новых продуктов на основе отечественных ресурсов шиповника широкошипового;

- результаты разработки технология получения растительных фармацевтических субстанций из шиповника широкошипового (*Rosa platyacantha* Schrenk.) как источник биологически активных соединений косметического назначения;

- результаты разработки рационального состава, и технологии получения, стандартизации и оценка соответствия крема косметического. Техно-экономическое обоснование производства крема и план его коммерциализации.

Практическая значимость исследования. Разработана и внедрена технологическая инструкция по сбору, переработке и хранению сырья *Rosa platyacantha* Schrenk. на опытно-промышленные серии на фармацевтическом предприятии ТОО «Fitoleum», г. Есик, Республика Казахстан (Акт внедрения № 8 от 15.08.2017 г.), (Приложение Г).

Внедрен способ получения экстракта из сырья *Rosa platyacantha* Schrenk. (Приложение А), позволяющий получить продукт с максимальным высвобождением БАВ в опытно-промышленных масштабах на ТОО «Fitoleum», г. Есик, Республика Казахстан (Акт внедрения № 9 от 07.09.2017 г.), (Приложение Д).

Разработаны и утверждены технологические регламенты на получение и производство растительных фармацевтических субстанций из сырья (плодов, цветков/бутонов и листьев) *Rosa platyacantha* Schrenk. на ТОО «Fitoleum», г. Есик, Республика Казахстан, Приложение Е, проведены валидационные испытания технологического процесса производства, (Приложение Ж).

Разработаны спецификации качества на растительные фармацевтические субстанции: лекарственное растительное сырье (плоды, цветки/бутоны, листья) *Rosa platyacantha* Schrenk. и экстракты из него, утвержденные на ТОО «Fitoleum», г. Есик, Республика Казахстан, (Приложения И1 – И6).

Разработан и утвержден нормативный документ СТАНДАРТ ОРГАНИЗАЦИИ ТОО «Жайик - AS» на косметическую продукцию «Крем с шиповником широкошиповым», СТ ТОО 040840006381-01-2022 (Приложение К, Л). Произведен трансфер технологии и валидационная оценка опытно-промышленного производства крема косметического с экстрактом шиповника широкошипового. Апробация пилотных серий крема косметического с шиповником широкошиповым проведена на фармацевтическом предприятии ТОО «Жайик-AS», г. Алматы, Республика Казахстан (Акт апробации, Приложение М, Н, П).

Разработано технико-экономическое обоснование и план коммерциализации крема косметического с шиповником широкошиповым (Приложение Р).

Внедрены в научно-образовательную программу кафедры косметологии Университета информационных технологий и менеджмента в Жешуве (г. Жешув, Польша) результаты разработки состава и технологии производства косметического крема с шиповником широкошиповым (*Rosa Platyacantha* Schrenk.), а также оценки его качества (Приложение С).

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы доложены и опубликованы в материалах: Международной научно-практической конференции «Современные методы коррекции угревой болезни и других проблем кожи в практике косметолога» (октябрь 2018 г., Украина, г. Харьков); VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в здоровье нации» (ноябрь 2018 г.,

Российская Федерация, г. Санкт-Петербург); VII Научно-практической конференции с международным участием «Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике» (ноябрь 2018 г., Республика Казахстан, г. Алматы); VI Международной научной конференции молодых ученых и студентов «Перспективы развития биологии, медицины и фармации» (декабрь 2018 г., Республика Казахстан, г. Шымкент); Second Austrian Summit on Natural Products «Phytovalley 2019» (январь 2019 г., Зефельд-ин-Тироль, Австрия); XIV Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Научная дискуссия: актуальные вопросы, достижения и инновации в медицине» (апрель 2019 г., Таджикистан, г. Душанбе); IV Международной научной конференции "Scientific Discoveries" (январь 2019, Чехия, г. Карловы Вары - Российская Федерация, г. Москва); Международной научно-практической конференции студентов, молодых ученых и преподавателей «Акановские чтения: Роль ПМСП в достижении всеобщего охвата услугами здравоохранения» (апрель 2019 г., Республика Казахстан, г. Алматы); VIII Научно-практической конференции с Международным участием «Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике», посвященной памяти Абдуллина К.А. (ноябрь 2019 г., Республика Казахстан, г. Алматы); Международной научно-практической конференции «Фармацевтическое образование, современные аспекты науки и практики» (май 2019, Российская Федерация, г. Уфа); X Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» (апрель 2020 г., Российская Федерация, г. Санкт-Петербург); Международной конференции «Modern science. Management and standards of scientific research», «Современная наука. Управление и стандарты научных исследований» (октябрь 2020 года, Чехия, г. Прага); IV Международной научно-практической конференции «Инновационные технологии в фармации» (апрель 2021 г., Чехия, г. Прага); Международной научно-практической конференции «Современная фармация: новые подходы и актуальные исследования» (октябрь 2021 г., Республика Казахстан, г. Алматы); V Международной научно-практической конференции «Инновационные технологии в фармации» (март 2022 г., Чехия, г. Прага).

Сведения о публикациях. По результатам исследований опубликовано 16 научных работ, в том числе:

- статья в международном рецензируемом научном журнале, входящем в базу данных Scopus и Web of Science Core Collection – 1, (Приложение Т);
- статьи в журналах, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере образования и науки Министерства образования и науки РК – 3;
- тезисы и статьи на международных научно-практических конференциях (Россия, Австрия, Чехия, Таджикистан, Казахстан) – 10;
- статьи в международных журналах (Россия) – 1;
- патенты Республики Казахстан на полезную модель – 1.

Связь задач исследования с планом научных программ. Диссертационная работа выполнена в рамках Международного проекта «Cosmetic Valley – International Scientific and Implementation Cooperation at the Cosmetology Department» № PPI/APM/2018/1/00042/U/001 (Narodowa Agencja Wymiany Akademickiej - NAWA).

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 149 страницах машинописного текста в компьютерном наборе, содержит 40 таблиц, 53 рисунков, список литературы, включающий 247 источников, а также 35 приложений. Работа состоит из введения, обзора литературы, раздела, посвященного материалам и методам исследования, трех разделов собственных исследований, выводов и заключения.

1 СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ РАСТЕНИЙ РОДА *ROSA* L.

1.1 Общая характеристика растений рода *Rosa* L.

Род *Rosa* входит в семейство *Rosaceae* и включен в порядок *Rosales* и представлен многочисленными культурными сортами, объединяющимися под общим названием Роза. Согласно некоторым литературным данным [1-3], на данный момент род *Rosa* включает в себя до 400 видов [4-7]. Источники [8-10] свидетельствуют о том, что количество видов рода варьирует от 300 до 500. Однако сегодня официально признаны 366 видов [11]. Если говорить о культурных сортах, то по данным литературы [11, 12], их число доходит до 10 000. По другим источникам их количество варьируется от 25 000 до 50 000 [13, 14]. Виды рода шиповник (*Rosa* L.) широко распространены в умеренных тёплых и субтропических климатических поясах мира, преимущественно в областях Северного полушария [15], Южной Африке, Индии и Мексике. Насчитывается более 200 диких видов данного рода, которые широко распространены во всех географических зонах северного полушария [16]. Во всем мире существуют множество разновидностей, форм и гибридов этого рода, так как виды этого рода очень изменчивы и отмечается их способность к взаимной гибридизации за счет общих зон произрастания [17]. Виды, принадлежащие к роду *Rosa*, являются одними из самых популярных декоративных и садовых растений на планете.

Растения рода шиповник издавна используются как лекарственное средство (ЛС) и его плоды имеют высокую биологическую ценность благодаря содержанию биологически активных веществ (БАВ), в том числе витамина С [18]. Еще в IV веке изображения роз были найдены на серебряных монетах на раскопках в Алтайском крае. Теофраст описывает многолепестковые розы за 300 лет до нашей эры в Греции. Из лепестков шиповника делали розовую воду, варили варенье, лечили многие болезни [6, 12].

В соответствии с литературными данными, виды рода шиповник (*Rosa* L.) представляют собой вечнозеленые/листопадные со стеблями (прямостоячие, стелющиеся, дуговидные, в некоторых случаях лианы достигают высоты 10 м с или без подземных побегов. В первый год роста шиповник образует вегетативные побеги, со второго года растение цветет и плодоносит. Стеблевая часть, а также в большинстве случаев черешки листьев имеют различную форму и величину шипов. Листья очерёдные, непарноперистые, с эллиптическими яйцевидными остропильчатыми зубчатыми листочками. Цветки обоеполые, одиночные или собранные в щитковидные/метельчатые соцветия, которые зачастую содержат прицветники. Гипантий имеет шаровидную/яйцевидную/эллипсоидальную форму, верхняя часть которой имеет более/менее развитый нектарный диск (кольцо железистой ткани). При плодах присутствуют или опадают чашелистики, имеющие перисто надрезанную/листовидную/цельнокрайнюю форму. Лепестки в количестве 4 - 5 жёлтого, белого или розового цвета, могут присутствовать оттенки красного. Многочисленные тычинки имеют двугнёздные пыльники. В шиповнике

присутствуют многочисленные сидячие/на коротких ножках плодолистики, которые расположены на нижней части внутренних стенок гипантия, в котором расположены волосистые, одногнёздные, с единственным семязачатком (анатропный). Стилодие (голое/опушенное, свободные/сросшиеся) в доминирующем большинстве заключено в гипантий, может выступать из внутреннего круга тычинок. Рыльца имеют головчатую форму. Плоды шаровидные или яйцевидные, голые, оранжевые или красные, мясистые, содержат многочисленные плодики [19-21].

Род шиповник был описан Линнеем в своем первом издании *Species Plantarum*. Он описал 12 видов этого рода [22]. В начале 19 века систематики начали классифицировать растения по широкому спектру морфологических признаков. Первая научная классификация рода шиповник была сделана Де Кандолем (1818 г.) с разделением на 11 групп, а именно *Synstylees*, *Rubiginees*, *Galicanes*, *Chinoises*, *Cannelles*, *Hebeclades*, *Pimprenelles*, *Yelves*, *Acent-Feuilles*, *Caninae* и *Eglantiers* [23].

Несмотря на значительную изменчивость, химический состав видов рода *Rosa* L. является важным критерием в таксономии [24-31].

1.2 Ботаническое описание, географическое распространение растений рода *Rosa* L., произрастающих на территории Республики Казахстан

Республика Казахстан располагает значительными запасами лекарственных растений (ЛР) в том числе и фармакопейных видов [32-35]. К представителям дикорастущей флоры относятся разнообразные виды рода *Rosa* L.. Во флоре Казахстана насчитывается 24 вида [36], из них 3 - Ш. многоцветковый (*R. multiflora*), Ш. китайский (*R. Chinensis*), Ш. белый (*R. Alba*) - завезены из других стран, таких как Япония, Китай и интродуцированы [32]. Разные виды шиповника имеют районированные места произрастания:

- в лесной зоне произрастают преимущественно следующие виды *Rosa* - ш. иглистый, ш. Альберта, ш. коричный, ш. гололистый, ш. рыхлый, ш. собачий;

- на горных склонах и предгорьях – ш. острошиповый, ш. Шренковский, ш. гололистый, ш. рыхлый, ш. Беггеровский, ш. Федченковский, ш. собачий, ш. кокандский, ш. колючейший, ш. щитконосный, ш. широкошиповый;

- вдоль рек и водоемов: ш. коричный, ш. Павлова, ш. Беггеровский, ш. илийский, ш. собачий, ш. щитконосный;

- в степях, лугах, песках, щебенисто-каменных склонах распространены ш. гололистый, ш. илийский, ш. джаркентский, ш. гиссарский, ш. самаркандский, ш. широкошиповый.

Ботаническое описание, географическое распространение растений рода шиповник (*Rosa* L.), произрастающих на территории Республики Казахстан представлены в Приложении У [32].

Научно-практический интерес представляют виды шиповника с достаточной сырьевой базой (в т.ч. культивируемые как садово-парковые) и ограниченностью данных о фитохимическом составе в научной литературе. С

этой точки зрения обращает на себя внимание Шиповник широкошиповый (*Rosa platyacantha* Schrenk, рисунок 1) [37].



Рисунок 1 – Шиповник широкошиповый *Rosa platyacantha* Schrenk

Растение преимущественно произрастает на степных склонах гор и на ложбинах ущелий. Распространено в Казахстане в районе Джунгаского Алатау, Заилийского Кунгей Алатау, Кетмень-Терского Алатау, Чу-Илийских гор, Киргизского Алатау, Каратала, Западного Тянь-Шаня (рисунок 2). В Или-Алатауском районе вокруг Алматы заросли данного вида шиповника занимают площадь 797 га. На этой территории возможно получить около 12 тонн высушенной массы плодов.

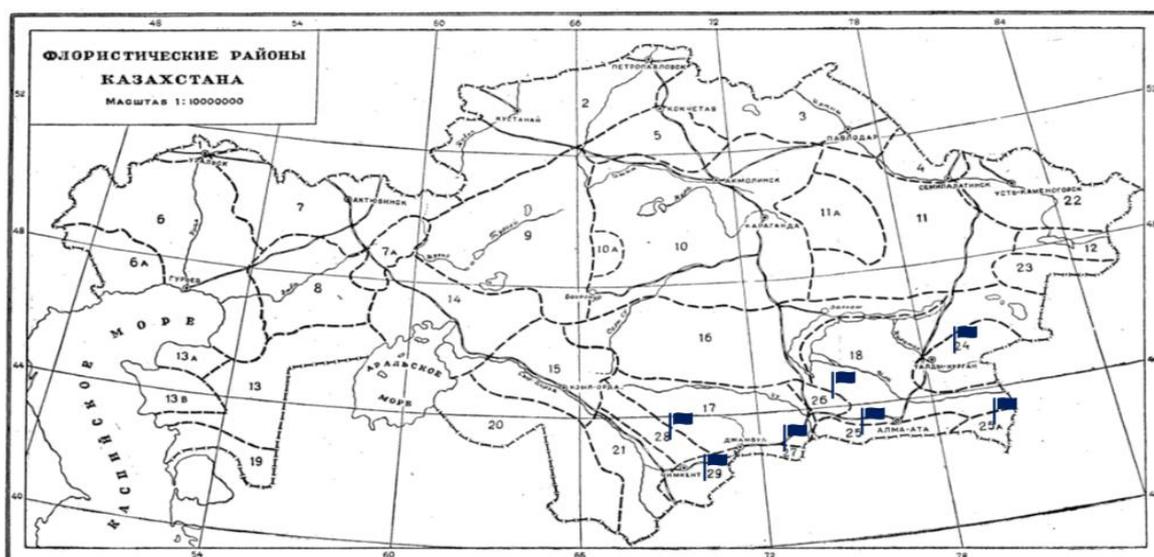


Рисунок 2 – Распространенность *Rosa platyacantha* Schrenk на территории Республики Казахстан

Вид шиповника широкошипового обеспечен функционирующей и возобновляемой отечественной сырьевой базой на предприятии ТОО «Fitoleum». Культивирование в рамках расширения целенаправленного отбора материала с заданным качеством и содержанием БАВ успешно проводится на предприятии.

1.3 Химический состав, фармакологическая активность и применение в этнофармакологии и научной медицине растений рода *Rosa* L.

Фитохимический состав растений рода *Rosa* вариабелен и может изменяться в рамках одного вида в зависимости от географического положения, экологии, состава почвы и других факторов окружающей среды. Особенно значительной изменчивости подвержено содержание аскорбиновой кислоты и фенольных соединений [38 - 40].

Ретроспективный контент-анализ литературных источников показал комплексность фитохимического состава растений рода Шиповника. Так, химический состав представлен полифенольными соединениями [38-47], в частности флавонолами (кверцетин, кемпферол, изокверцитрин) (987,8 мг в пересчете на кверцетин) [46-47], катехинами (эпигаллокатехин, галлокатехин, эпигаллокатехингаллат, эпикатехингаллат), антоциановыми соединениями и галловой кислотой (3000 мг/100 г) [48]. Витаминный состав плодов шиповника разнообразен, что позволяет отнести его к поливитаминному сырью. Литературные данные показали, что содержание кислоты аскорбиновой в плодах находится в диапазоне от 0,2 до 6 % в зависимости от вида [40]. Помимо кислоты аскорбиновой обнаружены 0,7-8 мг% каротиноидов (лютеин, бета-каротин, ликопин) [42], витамины В₁, В₂, РР, К, пантотеновая кислота. Из других групп БАВ стоит отметить наличие пектиновых веществ (до 4 %), сахаров (до 18 %), макро- и микроэлементов (железо, фосфор, марганец, магний, кальций и др.), а также органических кислот (до 4 %). Масло шиповника содержит γ - и δ -токоферол, жирные кислоты (омега-3-ненасыщенные кислоты - α -линоленовая, омега-9-ненасыщенные кислоты - олеиновая и омега-6-полиненасыщенные кислоты - линолевая), каротиноиды. Содержание полиненасыщенных жирных кислот в масле шиповника составляет до 80 % [47]. Причем в низковитаминных видах секции *Canina* масло орешков состоит на 50 % из триглицеридов мононенасыщенной олеиновой кислоты, в то время как в масле видов секции *Cinnamomeae* количество полиненасыщенных кислот увеличивается.

В недавних исследованиях [41] показано, что фитохимический состав *Rosa* sp. вариабелен и зависит также от развития цветка и возраста растения. Наиболее изученными частями растений рода Шиповник являются плоды, которые содержат полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), такие как линолевая, флавоноиды, тритерпеноиды и фитостеролы [38, 39, 42]. Для галактолипидов, которые также содержатся в шиповнике, характерна противовоспалительная и противоопухолевая активность [43]. В литературных источниках последних лет имеются данные, что цветочные почки *R. rugosa* содержат кислые полисахариды, проявляющие в эксперименте

антиоксидантные и омолаживающие свойства [44], а также нейроактивные депсидные глюкозиды, флавоноиды и дубильные вещества [45]. Флавоноиды, в том числе производные кемпферола и кверцетина, также были обнаружены в цветках *R. damascena* [46]. Nowak R. [47] показано, что листья различных видов шиповника содержат значительное количество полифенолов, составляющее от $(5,70 \pm 0,08)$ % до $(15,20 \pm 0,21)$ % от сухого веса. У *R. canina* содержание полифенолов в листьях выше, чем в плодах [49].

Экстракты и соединения, выделенные из различных видов шиповника, широко используются в качестве традиционных ЛС [21, 50] и изучаются для лечения различных заболеваний, таких как кожные [51], желудочно-кишечные в т.ч. заболевания печени [52 – 56], нарушения функции почек [25,57,58], артрит [59], диабет [54], гиперлипидемия [60] и рак [61, 62]. Спиртовые экстракты из различных видов шиповника также показали некоторую противовирусную активность без цитотоксических эффектов [63]. Имеются работы по противоопухолевой активности некоторых видов *Rosa*, ученые связывают данный эффект со значительным накоплением фенольных соединений, которые проявляют выраженную антиоксидантную активность. Было показано, что нейтральные и кислые фенолы являются основными компонентами экстракта, который оказывает антипролиферативное и апоптотическое действие на раковые клетки [64]. Отмечено, что экстракты из *R. canina* содержат изофлавоновые фитоэстрогены, которые обладают противоопухолевой активностью *in vitro* в отношении рака груди (MCF-7) [65]. Экстракты других видов *Rosa* sp., таких как *R. rugosa*, в эксперименте продемонстрировали влияние на эпигенетику раковых клеток, ингибирующую активность гистонацетилтрансферазы и индуцирующие апоптоз клеточных линий рака предстательной железы [66].

Виды *Rosa* также являются популярным сырьем для косметической промышленности. *R. alba*, *R. borboniana*, *R. canina*, *R. centifolia*, *R. damascena*, *R. davurica*, *R. floribunda*, *R. gallica*, *R. hybrida*, *R. moschata*, *R. multiflora*, *R. rubiginosa*, *R. rugosa* и *R. spinosissima* являются видами, которые используются в настоящее время в косметических продуктах, обладающих научно доказанными свойствами по уходу за кожей [67]. Например, этанольный экстракт из цветков *R. multiflora* предотвращает вызванные ультрафиолетом (УФ) биохимические повреждения, приводящие к фотостарению, за счет снижения активных форм кислорода (АФК), интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-8 и матричной металлопротеиназы (ММП)-1 [68]. Было показано Nayta S. [50, 62], что порошок плодов шиповника *R. canina*, содержащий семена и гипантий, увеличивает продолжительность жизни клеток, уменьшает морщины, увлажняет и повышает эластичность кожи. Экстракт лепестков *R. gallica* снижал экспрессию ММП-1, индуцированную солнечным ультрафиолетовым излучением, что является отличительным признаком образования морщин [69]. Экстракты и соединения, выделенные из *R. canina*, *R. gallica* и *R. rugosa* были тщательно изучены для оценки их эффективности в качестве потенциальных ингредиентов для осветления кожи [48, 70, 71]. Было обнаружено, что полифенолы, содержащиеся в экстрактах *Rosa* sp., особенно кверцетин,

кемпферол и эллаговая кислота, обладают *in vitro* ингибирующей активностью в отношении тирозиназы, которая является ферментом, ответственным за синтез меланина [48].

В исследовании [62] нами изучен фитохимический состав и отдельные косметические свойства *Rosa platyacantha* Schrenk, произрастающей в горах Заилийского Алатау, Северная гора Тянь-Шаня (Республика Казахстан). Этот вид *Rosa* до настоящего времени не был охарактеризован в научной литературе. Кроме того, данный вид произрастает в особых климатических условиях окружающей среды, таких как горы Алматинской области, что способствует образованию целого спектра соединений с разнообразной биологической активностью, включая антиоксидантную, противовоспалительную и УФ-защитную [48, 72-75].

В таблице 1 представлена характеристика казахстанских видов рода *Rosa* L., применяемых в народной (НМ) и официальной (ОМ) медицине, приведен их фитохимический состав и показана сырьевая база.

Препараты на основе шиповника

В научной медицине применяют преимущественно плоды в виде настоя, экстрактов, сиропов, таблеток, леденцов, драже как витаминное средство. Из плодов шиповника секции *Cinnamomeae* получают «Каротолин» (масляный экстракт каротиноидов), который применяют наружно при лечении трофических язв, экзем и других заболеваний, и масло шиповника, используемое наружно при различных кожных заболеваниях (трофические язвы, дерматозы, пролежни и др.), в том числе ссадины и трещины сосков, образующиеся при кормлении младенцев. Помимо сухих плодов шиповника, в качестве сырья для получения сиропа, каротолина и масла используются также плоды шиповника свежие культивируемых сортов, полученных путем селекции шиповника майского, шиповника Уэбба и шиповника морщинистого [75].

Плоды шиповника собачего (*Rosa canina* L.) служат сырьем для получения препарата «Холосас», обладающего желчегонным действием и используемого при холецистите и гепатите [75].

В ГФ РК содержится монография на сырье шиповника иглистого (*Rosa acicularis* Lindl.), шиповника Беггеровского (*Rosa beggeriana* Schrenk.), шиповника щитконосного (*Rosa corymbifera* Borkh.), шиповника Федченковского (*Rosa fedtschenkoana* Regel.), шиповника коричневого (*Rosa majalis* Herrm.), в качестве сырья используют плоды [34, 35]. Плоды представлены цинародием (ложная ягода), который образовался в следствии разросшегося цветоложа. Форма плода шарообразная и слегка вытянутая, яйцевидная и удлиненная, эллиптическая и веретенообразная, зависит от вида. Отверстие на верхушке ложного плода является следом удаленной чашечки; иногда на отдельных плодах присутствуют сомкнутые кверху до 5 цельнокрайних чашелистиков, а у шиповника собачего ложный плод имеет лопастные, отогнутые книзу чашелистики, при удалении которых остается пятиугольная площадка. Ложный плод состоит из стенок, которые имеют тонкую и хрупкую структуру, наружная часть представляет блестящую/матовую шероховатую поверхность, внутренняя часть имеет

жесткие щетинистые волоски, образующие грубую шероховатость. Размеры плодов различаются в зависимости от вида: длиной от 0,7 до 3 см, в поперечнике – от 0,5 до 1,5 (1,7) см. Цвет от оранжево-красного до красновато-бурого, темно-бурого; запах отсутствует, вкус кисловато-сладкий. Каждый ложный плод содержит продолговатые мелкие плодики в виде светло-бурых орешков [34, 35].

Таблица 1 – Характеристика некоторых казахстанских видов рода *Rosa* L., применяемых в народной (НМ) и официальной (ОМ) медицине

Вид / Сырье	Химический состав	Терапевтическое действие, применение	Запасы, интродукция вида
1	2	3	4
<i>R. acicularis</i> Lindl. – Ш. иглистый Все части растения	Содержит дубильные вещества, флавоноиды, катехины, витамины С, В ₂ , Р, каротин, углеводы, эфирное и жирное масла	Желчегонное, вяжущее, антисептическое, противовоспалительное, сосудосуживающее, диуретическое, закрепляющее, антибактериальное, болеутоляющее, общеукрепляющее, противохорадочное, гемостатическое [76]. Применяется в ОМ [34, 35, 77-82], НМ	Промысловые запасы сырья выявлены в Джунгарском, Заилийском, Киргизском Алатау и в Западном Тарбагатае [83]. Культивировался в главном бот. саду, джесказганском бот. саду, карагандинском бот. саду
<i>R. alberti</i> Regel – Ш. Альберта. Плоды	Содержит витамины С, Р, каротин, флавоноиды [76]	Используется как витаминное [76]. Применяется в ОМ [82, 84]	Промысловые запасы сырья определены в Джунгарском, Заилийском Алатау и на хребте Кетмень [85]
<i>R. beggeriana</i> Schrenk – Ш. Беггеровский. Все части растения	Содержит флавоноиды, катехины, дубильные вещества, витамины С, Е, Р, В ₂ , эфирное и жирное масла [76]	Используется как закрепляющее, поливитаминное, желчегонное, общеукрепляющее [76]. Применяется в ОМ [34, 35, 77-80] и НМ	Небольшие запасы сырья выявлены на хребте Каржантау [86]. Культивировался в главном бот. саду
<i>R. canina</i> L.- Ш. собачий. Все части растения	Содержит тритерпеноиды, витамин С, фенолкарбоновые кислоты и их производные, дубильные вещества, флавоноиды, воск, стероиды, углеводы, спирты тритерпеновые, каротиноиды, антоцианы, лейкоантоцианидины, липиды, высшие алифатические углеводороды, эфирное и жирное масла, токоферолы [76]	Используется как детоксикационное, анальгезирующее, вяжущее, гемостатическое, адаптогенное, жаропонижающее, диуретическое, желчегонное, антигельминтное, общеукрепляющее [76, С. 77]. Применяется в ОМ [12, 80, 87]	Культивировался в главном бот. саду
<i>R. corymbifera</i> Borkh. – Ш. щитконосный. Все части растения	Содержит фенолкарбоновые кислоты и их производные, флавоноиды, каротиноиды, витамины С, Е, Р, дубильные вещества, жирное масло [76, С. 78]	Используется при анемии, астении, язвенной болезни, гипоацидном гастрите, моче- и желчекаменной болезни [76, С. 78]. Применяется в ОМ [34, 35, 80] и НМ	Культивировался в главном бот. саду

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4
<i>R. fedtschenkoana</i> Regel – Ш. Федченковский. Плоды	Содержит витамины С, Р, Е, дубильные вещества [76, С. 79]	Используется как желчегонное, вяжущее, антисептическое, диуретическое, противовоспалительное, сосудосуживающее, закрепляющее, антибактериальное, болеутоляющее, общеукрепляющее, противохолерическое, гемостатическое [76, С. 79]. Применяется в ОМ [34,35, 77-81] и НМ	Культивировался в главном бот. саду
<i>R. laxa</i> Retz. – Ш. рыхлый. Плоды	Содержит каротиноиды, витамины С, Р [76, С. 80]	Используется как витаминное, при анемии, астении, язвенной болезни, гипоацидном гастрите, болезнях печени, нефритах, циститах [76, С. 80]. Применяется в ОМ [82, 84] и НМ	-
<i>R. majalis</i> Herrm. – Ш. коричный. Плоды	Содержит витамины С, Р, каротиноиды, катехины, флавоноиды, антоцианы, лейкоантоцианидины [76, С. 81]	Используется как поливитаминное, желчегонное, общеукрепляющее, адаптогенное [76, С. 81]. Применяется в ОМ [34, 35, 80, 82, 88] и НМ	Промысловые запасы сырья выявлены на хребтах Кетмень, Джунгарский Алатау, Западный Тарбагатай, Заилийский Алатау, Курчумский хр., в Прииртышье [83, С. 113]
<i>R. pimpinellifolia</i> L. (= <i>R. spinosissima</i>) – Ш. колючейший. Плоды	Содержит органические кислоты, каротиноиды, витамины С, Р, дубильные вещества, флавоноиды, антоцианы [76]; О-гликозидированные флавонолы (кемпферола и изорамнетина) [89]	Пригодны для промышленного получения пищевого красителя, обладающего Р-витаминной активностью [76]. Применяется в НМ	-
<i>R. platyacantha</i> Schrenk – Ш. широколиповый. Плоды	Содержит сапонины тритерпеновые, витамины С, каротин, флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты, кумины, дубильные вещества, антоцианы [76]	Используется как источник витамина С [76]	-

Плоды шиповников секции *Canina* по внешнему виду отличаются от плодов шиповников секции *Cinnamomeae*; они более крупные, более темной (темно-красной или бордовой) окраски; чашелистики перистые, после цветения обычно отогнуты вниз и прижаты к плоду, после созревания осыпаются и на месте их остается пятиугольный диск.

Очищенное сырье представляет собой раздробленные ложные плоды, максимально освобожденные от волосков и плодиков – орешков. Это отдельные куски ложного плода различной формы и величины. Сырье очищенных плодов часто используется и в виде порошка [18].

Заготовка плодов производится в августе-сентябре, когда плоды принимают оранжево-красную или красную окраску. Сбор плодов должен быть завершен до заморозков. Плоды собирают в ведра или корзины и быстро рассыпают для сушки слоем (2-3) см на подстилках, металлических сетках в теплых проветриваемых помещениях. Сырье периодически перемешивают. Предпочтительнее использовать быструю искусственную сушку в сушилках различного типа при температуре (80-90) °С, которая обеспечивает сохранение в сырье витамина С. Сбор созревших плодов шиповника собачьего и других видов секции *Caninae* производят на протяжении всего осеннего периода до заморозков. Сезон заготовки плодов видов шиповника рассматриваемой секции более длинный, чем секции *Cinnamomeae*, поэтому чаще всего используют воздушную сушку в сухую жаркую погоду. Нельзя собирать незрелые плоды, так как они содержат недостаточно органических кислот и каротиноидов [17].

Экстракты из таких растений являются потенциальным источником активных ингредиентов для косметических средств, защищающих кожу от вредного воздействия факторов окружающей среды, таких как загрязнение воздуха и ультрафиолетовое излучение. По этой причине в этом исследовании экстракты *R. platyacantha*, полученные из различных частей растения, были исследованы на предмет их антиоксидантного потенциала, ингибирующие свойства эластазы, коллагеназы и тирозиназы, а также активность против меланомы *in vitro*. Экстракт из цветочных почек, обладающий наиболее значительными свойствами ингибирования тирозиназы, был фракционирован с целью выявления соединений, ответственных за ингибирование тирозиназы [62].

1.4 Нормативные требования и оценка качества косметических продуктов для выхода на рынки Республики Казахстан, ЕАЭС и ЕС

Национальное законодательство Казахстана в части регулирования обращения ПКП на территории ТС гармонизируется с общим законодательством стран членов ТС. На смену ТР «Требования к безопасности парфюмерно-косметической продукции», утвержденным Постановлением Правительства РК № 159, который устанавливал предельно допустимые требования к качеству ПКП ввозимых или производимых на территории нашей Республики, в 2012 году пришел ТР ТС «О безопасности ПКП» [90, 91].

Трактовка единого определения ПКП описана в регламенте ТР ТС и «Санитарных нормах и Правилах» [90-93]. Также, данный регламент определяет признаки идентификации ПКП (способы применения продукции, точку приложения/место нанесения продукции, цель применения продукции и его локацию).

ПКП на мировом рынке имеет несколько разных видов классификации, в зависимости от характеристики ПКП, технологии его производства, ценовой категории и соответствующему качеству [94, 95].

Оценка соответствия ПКП на территории Таможенного Союза

Согласно ОКЭД, входит в подкласс, в секцию С «Обрабатывающая промышленность» [95], тогда как готовая ПКП является товаром народного

потребления (FMCG). Выход на рынок произведенной в Казахстане, либо впервые ввезенной (импортируемой) на территорию Казахстана ПКП, как и для других FMCG товаров сопровождается процедурой подтверждения безопасности и качества данных товаров.

ПКП на территории РК подлежит контролю в рамках ТС [96], но для целей импорта и производства ПКП на территории Республики Казахстан на нее распространяется требования законодательства ТС. Согласно п.4 Раздела 1 Перечня, Парфюмерно-косметические средства (из группы Классификатора кодов ТН ВЭД ТС 33) подлежат санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) - сертификации, а также согласно п.5 Раздела 2 того же Перечня, некоторая Косметическая продукция подлежит государственной регистрации.

Сертификация косметики — это процедура оценки соответствия ПКП требованиям технического регламента ТР ТС 009/2011 [92], путем декларирования, т.е. получение декларации о соответствии. Данная процедура оценки соответствия обязательна к прохождению для ПКП впервые ввезенной, или производимой на территории Республики Казахстан. Необходимо оформлять декларацию соответствия, в отличии от национального законодательства.

Выбор сертификации косметики в соответствии с требованиями национальных стандартов определяется самим производителем или компанией импортером добровольно, после успешного завершения этапа декларирования. Под декларирование попадут абсолютно все виды производимой или ввозимой косметической продукции.

Декларирование косметики проводится по каждой категории (группе) однородных ПКП отдельно, то есть одна декларация соответствия будет выдана на всю группу производимых (импортируемых) кремов, на всю группу производимых (импортируемых) шампуней и так далее.

Процедура оценки соответствия и выдачи деклараций о соответствии ПКП не является объектом государственной монополии, как это обстоит с лекарственными средствами, и может осуществляться любым аккредитованным частным либо государственным юридическим лицом [97].

Аккредитованные центры сертификации подтверждают безопасность ПКП, оценивая свойства и параметры по качеству и составу (рецептура/состав, показатели физических и физико-химических свойств, показатели микробиологической чистоты, токсические элементы, токсикологические параметры, клинические/клинико-лабораторные показатели, сведения о производстве, требования к упаковке, маркерровке и потребительской таре.

А также устанавливается ряд строгих требований, установленных и описанных в приложении к техническому регламенту [92]. В регламенте представлен перечень запрещенных и разрешенных в ПКП веществ (ограничения). К регламентируемым эксципиентам относятся красители, консерванты, УФ-протекторы, вещества для коррекции (pH) и др. [92].

Требования к производству ПКП согласно ТР ТС 009/2011 на территории ТС разделяются на несколько частей:

- требования к процессам производства;

- требования к производственным помещениям;
- требования к используемым в технологическом процессе производства специализированному оборудованию и вспомогательным материалам;
- требования к персоналу, участвующему в технологическом процессе.

Требования к потребительской таре и маркировке ПКП предъявляют согласно ТР ТС 009/2011 [90].

Номенклаура ПКП, которая должна быть зарегистрирована согласно документу ТР ТС 009/2011 [90]. Таким образом, резюмируя, ПКП успешно прошедшая процедуру оценки соответствия (декларирования), а также в некоторых случаях прошедших процедуру государственной регистрации получают декларацию о соответствии (либо регистрационное удостоверение), которое разрешает реализацию данной категории (группы) заявленной однородной ПКП на территории ТС.

Санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)

Дополнительно на территории ТС к ПКП предъявляют Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования [93], которые регламентируют безопасность ПКП в обороте на территории ТС. Следует отметить, что требования Единого СанПиНа к безопасности ПКП жестче чем требования ТР ТС 009/2011 (например, к параметрам сырья, к их органолептическим и физико-химическим показателям, количественному содержанию токсичных компонентов и токсической безопасности, микробиологической чистоте, показателям клинико-лабораторных исследований, упаковке и маркировке, условиям хранения и транспортирования).

Наряду с законодательством Таможенного союза в Республике Казахстан присутствуют национальные требования, регламентирующие оборот ПКП. Устанавливают следующие требования к производству, хранению и реализации ПКП на территории Республики Казахстан [93].

Оценка соответствия ПКП на территории ЕС

Главным документом качества и безопасности ПКП на Европейском уровне является Регламент 1223/2009 Европейского Парламента и Совета от 30 ноября 2009 года «О косметических продуктах» (далее – «Регламент 1223/2009») [98].

Данный Регламент ЕС определяет стандарты для производимой и импортируемой на территорию ЕС ПКП для целей обеспечения ее безопасности и качества производства на внутреннем рынке. В Регламенте 1223/2009 нет понятия сертификации или декларирования ПКП, как в ТР ТС 009/2011, что, однако не означает более свободный контроль за безопасностью ПКП на рынке ЕС.

Регламент 1223/2009 упрощает процедуру выхода ПКП на рынок ЕС, путем выведения понятия сертификации ПКП, но в то же время усиливает контроль за безопасностью продукции с целью повысить уровень защиты здоровья потребителей в Европе. Так, Статья 4 Регламента 1223/2009 требует

назначение ответственной персоны на территории ЕС на каждый вид продукции выводимых (производимых либо импортируемых) на рынок ЕС [98].

В отличие от ТР ТС 009/2011, Регламент 1223/2009 не устанавливает единого знака обращения продукции на рынке государств – членов.

Помимо законодательства Европейского уровня, есть требования национальных законодательств стран – членов ЕС в части регулирования оборота ПКП на их территории. Данные требования могут дополнять требования единого законодательства ЕС, но не противоречить им, особенно в специальных и частных случаях отдельно взятой страны.

Резюмируя, ПКП успешно прошедшая процедуру нотификации, имеющий полный перечень документов, включая отчет о безопасности, информационный файл продукта, включающий в себя все вышеперечисленные сведения заверенные и хранимые ответственной персоной на территории ЕС разрешается к реализации на территории ЕС.

Регламент 1223/2009 определяет общие требования к безопасности и качеству ПКП на территории ЕС, тогда как частные требования для определенных видов и свойств ПКП регламентируются частными стандартами ISO, действующими на территории ЕС [99-103].

Таким образом процедуры оценки соответствия для выхода на рынок ПКП Казахстана (ТС) и ЕС отличаются по целому ряду показателей. Разрешение на оборот ПКП на территории ТС осуществляется путем соответствия производимой или завозимой ПКП требованиям технического регламента ТР ТС 009/2011, путем декларирования, т.е. получение декларации о соответствии. Для некоторых типов ПКП предусмотрена процедура государственной регистрации, осуществляемая государственным органом страны – члена ТС. Помимо этого, Единый СанПин определяет специфические требования к ПКП производимой на территории ТС, а национальный СанПин Казахстана выдвигает требования к помещениям производства, к хранению и реализации ПКП на территории Республики Казахстан.

В ЕС отсутствуют процедуры декларирования ПКП, а вместо нее на передний план выходит ответственная персона – юридическое лицо, расположенное на территории ЕС, ответственное за безопасность и качество заявленной ПКП. В обязанности данного лица входит проведение оценки безопасности и предоставления отчета о безопасности, сбор и хранение информационного файла продукта, проведение нотификации (уведомления) через единую информационную систему ЕС, соблюдение требований по составу и маркировке ПКП, соблюдение запрета на использование животных для испытаний и предоставление информации о неблагоприятных воздействиях ПКП. Специфические требования к ПКП производимой на территории ЕС устанавливаются в соответствующих стандартах ISO. Также к ПКП в обороте на территории ЕС применяются требования GMP при ее производстве.

В целом, можно заключить что требования безопасности ЕС к ПКП более строги, чем требования ТС, особенно в части запрета на использование животных в исследованиях, применения требований GMP при производстве ПКП, а также специфических требований ISO. Таким образом, ЕС защищает

как свой внутренний рынок от импорта, так и безопасность и здоровье населения ЕС, путем установления более высоких стандартов качества [104].

1.5 Вектор развития отечественной парфюмерно-косметической отрасли

Развитие производства отечественных товаров народного потребления является одним из приоритетных направлений экономической политики в Казахстане [105, 106]. Стратегический план развития Республики Казахстан до 2025 года внедряет новую модель экономического роста: высокопроизводительная экспортоориентированная конкурентная экономика, которая будет достигаться за счет роста объемов производства существующих отраслей с ориентацией на экспорт [107-110]. Помимо этого, Государственная программа индустриально-инновационного развития ставит своей целью акцентированное стимулирование конкурентоспособности обрабатывающей промышленности, направленное на повышение производительности труда и увеличение объемов экспорта обработанных товаров.

Современные тенденции развития косметологии наблюдается в активном формировании такой сферы деятельности как, косметология фармацевтическая (космецевтика) [111]. Косметологические центры эстетической медицины, а также салоны красоты оказывающие косметологические услуги сформировали прочный кластер предприятий малого и среднего бизнеса. Растет число работников сферы косметологии, так же, как и растет число ПКП, используемых ими. Рынок ПКП из года в год показывает рост потребления населением, включающим в себя как увеличение оборота, так и увеличения номенклатуры продуктов. Вместе с этим, идет тенденция к разработке новых рецептур косметических средств, за счет внедрения достижений современной фармацевтической науки, а также за счет новых технологий производства.

Исходя из этого, возникает потребность в изучении вопроса актуальности выхода на рынок продуктов нового направления – косметологии фармацевтической, создаваемой с использованием лекарственных растений, произрастающих на территории Республики Казахстан для импортозамещения.

Производство ПКП отличается от любых продуктов обрабатывающей промышленности, т.к. требует энергозатратности, инноваций и повсеместно используется населением разного возраста.

В период с 2018 по 2019 год менее 10 % от всего потребления ПКП занимало внутреннее производство [112].

Определение потребности в отечественной ПКП с лекарственными растениями, произрастающими на территории Республики Казахстан.

Производство ПКП относится к экономическому виду деятельности в Республике Казахстан и соответствует структуре классификации [108, 113].

В рамках стратегии развития нашего государства до 2050 года предусмотрены реализация долгосрочных приоритетов, среди которых особое место занимает экономическая политика нового курса – всеобъемлющий экономический прагматизм на принципах прибыльности, возврата от инвестиций и конкурентоспособности.

Создание и внедрение конкурентоспособных импортозамещающих парфюмерно-косметических и фармацевтических продуктов, нацеленных на увеличения экспорта и доступности отечественных товаров, будет способствовать успешной реализации Стратегического плана государства.

Косметологические центры эстетической медицины, а также салоны красоты оказывающие косметологические услуги начинают формировать самостоятельный кластер предприятий МСБ. Прослеживается увеличение количества работников сферы косметологии, так же, как и прослеживается тенденция к росту наименований ПКП. Однако, производство ПКП в Казахстане до сих пор занимает малую часть внутреннего оборота ПКП и рынок является импортозависимым.

Размер рынка ПКП Казахстана в натуральном выражении составлял 49,7 тыс. тонн (2015 г.) из которых всего 2,9 тыс. тонн (6 %) производится в Казахстане [107]. Объем рынка ПКП В Казахстане в денежном выражении составлял \$1,2 млрд. На сегодняшний день, 90 % всего внешнеторгового оборота ПКП Казахстана приходится на импорт, а основным импортером ПКП в Казахстан является Россия (38 % от всего импорта). Основным экспортером ПКП Казахстана является Киргизия (52 % от всего экспорта).

Рынок ПКП в Казахстане представлен всего около 30 отечественными производителями, которые только начинают свой путь по завоеванию выбора покупателей. Прослеживается увеличение объема внутреннего производства ПКП из года в год, однако реальная картина показывает, что внутреннее потребление ПКП не покрывается даже на 10 %.

Помимо этого, были проанализированы продажи некоторых видов косметики в Казахстане за период с 2013 по 2017 годы [112]. Прослеживается тенденция к росту оборотов данных видов косметики как в количественном, так и в денежном выражении [108]. Девальвация национальной валюты, произошедшая в Казахстане в 2016 году, сильно повлияла на объемы продаж всех импортируемых товаров, включая ПКП. Тем не менее, после 2016 года графики иллюстрируют рост оборотов и восстановление прежних позиций товаров. Данный анализ хорошо иллюстрирует импортозависимость Казахстана на рынке ПКП в плане колебаний оборота товара в зависимости от курса иностранной валюты, что еще раз подтверждает необходимость в развитии отечественной парфюмерно-косметической промышленности.

Для подтверждения иллюстрируемой макроэкономической ситуации на рынке ПКП Казахстана были также взяты данные розничной реализации ассортимента ПКП отдельно взятой аптеки г. Алматы [107], которые свидетельствуют, что за период с 2013-2017 гг. объем розничной реализации ПКП в данной аптеке в количественном выражении увеличился на 42 %, а в денежном выражении на 185 %. Это дополнительно указывает на то, что выход новой отечественной ПКП на рынок Казахстана будет более чем обоснован.

Среди растений, произрастающих на территории РК особое место занимает шиповник широкошиповый, богатый БАВ фармакологического

значения. *Rosa platyacantha* Schrenk. малоизучена, в литературных данных не представлены какие-либо результаты научных исследований.

Очевидно, что Казахстанский рынок парфюмерно-косметических продуктов является практически импортозависимым и выход на рынок новой отечественной продукции обоснован как на макро- так и на микроэкономическом уровне. Вышеизложенное подтверждает перспективность и экономическую целесообразность производства парфюмерно-косметических продуктов на основе лекарственного растительного сырья [108].

Выводы

Растения рода *Rosa* входят в семейство *Rosacea* и широко распространены по всему миру. На территории Республики Казахстан произрастает 24 вида шиповника, из которых шиповник иглистый (*Rosa acicularis* Lindl.), шиповник Бегтеровский (*Rosa beggeriana* Schrenk.), шиповник щитконосный (*Rosa corymbifera* Borkh.), шиповник Федченковский (*Rosa fedtschenkoana* Regel.), шиповник коричный (*Rosa majalis* Herrm.) являются фармакопейными; а *R. Pavlovii*, *R. Iliensis*, *R. Dsharkentii* – эндемичными видами.

Плоды, цветки, листья и стебли шиповника содержат аскорбиновую кислоту, полиненасыщенные жирные кислоты, флавоноиды, фенолокислоты, тритерпеноиды, фитостеролы. Бутоны некоторых видов шиповника содержат кислые полисахариды, депсидные глюкозиды, флавоноиды и дубильные вещества с антиоксидантными и омолаживающими свойствами. Листья также включают значительное количество полифенолов. Установлено, что галактолипиды шиповника проявляют противовоспалительную и противоопухолевую активность. Мякоть плодов шиповника характеризуется высоким содержанием калия, кальция, магния, фосфора, железа и марганца. В медицине растения рода *Rosa* и лекарственные препараты на их основе применяют при заболеваниях кожи, печени, нарушениях функций почек, диарее, артрите, диабете, гиперлипидемии, злокачественных заболеваниях: имеются отдельные сведения по применению их в косметологии против старения, для осветления пигментаций различной этиологии.

Среди растений рода *Rosa*, произрастающих в Казахстане, особое место занимает шиповник широкошиповый (*Rosa platyacantha* Schrenk), ареалы распространения которого имеют достаточные запасы; осуществляется культивирование данного вида на плантациях предприятия ТОО «Fitoleum». Растение малоизучено, фармакогностические исследования не проводились, профиль фармакологической активности не описан.

Казахстанский рынок ПКП является практически импортозависимым, поскольку согласно данным Агентства по статистике Республики Казахстан более 90 % ПКП произведено в странах ближнего и дальнего зарубежья. Процедура оценки соответствия ПКП и разрешение на оборот продукции на территории ЕАЭС осуществляются путем декларирования на основе требований технического регламента ТР ТС 009/2011 "О безопасности парфюмерно-косметической продукции". Для некоторых типов ПКП предусмотрена процедура государственной регистрации уполномоченным

органом государства-члена ЕАЭС. Специфические требования к ПКП, производимой для общего рынка, регламентируются едиными санитарными правилами и нормами, а требования к производственным помещениям, хранению и реализации ПКП на территории государства члена ЕАЭС, в частности, Республики Казахстан – национальными правилами.

В Европейском союзе не предусмотрена процедура декларирования ПКП. Производитель является ответственным за безопасность и качество заявленной продукции. Специфические требования к ПКП, производимой на территории Европейского союза, устанавливаются в соответствующих стандартах ISO и GMP. При этом требования ЕС к безопасности ПКП являются более строгими, чем требования, действующие в ЕАЭС.

Таким образом, современное производство ПКП по оригинальной рецептуре на основе природного сырья Казахстана представляется новым вектором развития отечественной парфюмерно-косметической отрасли.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящая исследовательская работа выполнена на базе:

- кафедры инженерных дисциплин, КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, РК;
- кафедры фармацевтической, токсикологической химии, фармакогнозии и ботаники, КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, РК;
- кафедры фармацевтической микробиологии, Медицинского Университета Люблин, Польша;
- научно-практической контрольно-аналитической лаборатории химии и фармакогнозии (НПКАЛХиФ) Научно-исследовательского института фундаментальной и прикладной медицины (НИИ ФПМ) им. Б.А. Атчабарова, г. Алматы, РК;
- вивария (экспериментально-биологическая клиника) НИИ ФПМ им. Б.А. Атчабарова, г. Алматы, РК;
- производственной базы ТОО «Fitoleum», г. Есик, Казахстан;
- научно-практической контрольно-аналитической лаборатории (НПКАЛ) ТОО ««Fitoleum», г. Есик, Казахстан;
- производственной базы ТОО «Жайик-AS», г. Алматы, Республика Казахстан.

В исследованиях использовали материалы, эксципиенты, методы и методики, описанные в ГФ РК, Европейской Фармакопее, НД, ГОСТ, СТ, приказах, решениях и других нормативных документах, принятых на территории РК и ЕАЭС.

2.1 Объекты исследования

Объекты исследования:

– лекарственное растительное сырье шиповника широкошипового (*Rosa platyacantha* Schrenk.): цветки/бутоны, листья и стебли, плоды.

Лекарственное растительное сырье собирали в горах Заилийского Алатау, Алматинская область, цветки/бутоны, листья и стебли – в фазу бутонизации и цветения, плоды – в фазу плодоношения.

Растение идентифицировано сотрудниками РГП на ПХВ «Институт ботаники и фитоинтродукции» КН МОН РК (справка №01-08/160 от 20 июня 2019 г.), Приложение Ф.

Гербарий растения шиповника широкошипового (*Rosa platyacantha* Schrenk.) находится в коллекционном гербарном фонде (в т.ч. в отцифрованном виде) Института ботаники и фитоинтродукции.

Плоды сушили в сушильном шкафу конвективным методом при температуре (50±5) °С, остальные виды сырья - методом воздушно теневой сушки на специализированных стелажках под навесами.

Растительные фармацевтические субстанции

- экстракт плодов *Rosa platyacantha* Schrenk сухой – порошок коричневого цвета, запах и вкус, свойственные исходному сырью;

- экстракт цветков (в т.ч. бутонов) *Rosa platyacantha* Schrenk сухой – порошок желто-коричневого цвета со специфическим запахом и вкусом;
- экстракт листьев *Rosa platyacantha* Schrenk сухой – порошок от светло-зеленого до темно-зеленого цвета со специфическим запахом и вкусом;
- экстракт стеблей *Rosa platyacantha* Schrenk сухой – порошок желто-коричневого цвета, запах и вкус, свойственные исходному сырью.

Вспомогательные вещества

96 % спирт соответствующий нормам ГФ РК I, т. 2 [34, с. 581-583].

Изононил изонаноат (Cetostearyl alcohol (type b), emulsifying) соответствующий нормам европейской фармакопеи действующего издания [114].

Цетеарил оливат, сорбитан оливат (USP–NF 2021) воскообразная масса от белого до желто-оранжевого цвета, пластинки, хлопья или гранулы [115].

Сукрозы стеарат (Ph. Eur. 10th Edition) белый или почти белый, маслянистый порошок [114].

Глицерин соответствующий нормам ГФ РК I, т. 2 [34, с. 192-195].

Ксантановая камедь (Ph. Eur. 10th Edition) белый или желтовато-белый сыпучий порошок [114].

Эфирное масло розы (отдушка) жидкость, цвет - светло-желтый, запах – свойственный розе [92, 116], Приложение X.

Гидролат, полученный из цветков розы - прозрачная жидкость со свойственным розе запахом [92, 117].

Масло шиповника – маслянистая жидкость бурого цвета с зеленоватым оттенком, со специфическим запахом и горьким вкусом. Растительная фармацевтическая субстанция произведена на ТОО «Fitoleum», качество которой соответствует требованиям СП-фирмы.

Вода очищенная (ГФ РК I, т. 2). Прозрачная бесцветная жидкость [34, с. 168-171].

Готовый продукт

Крема из *Rosa platyacantha* Schrenk. – крем однородной массы, со свойственным, используемым ингредиентам цветом и приятным запахом, без посторонних примесей.

Реактивы и реагенты

Линии клеток злокачественной меланомы человека A375 (ATCC CRL-1619), меланомы человека SH-4 (ATCC CRL-7724) и меланомы мышей B16-F10 (ATCC CRL-6475) были приобретены у LGC Standards (Люмянки, Польша). Иммуортиализованные кератиноциты человека HaCaT были приобретены у CLS Cell Lines Service GmbH (Eppelheim, Германия). Фетальную бычью сыворотку (FBS) получали от Pan-Biotech (Aidenbach, Германия). модифицированная Дульбекко среда Игла (DMEM)/высокая глюкоза, с феноловым красным и без него, фосфатно-солевой буфер Дульбекко (DPBS), грибная тирозиназа *Agaricus bisporus*, L-тирозин, 3,4-дигидрокси-1-фенилаланин (L-DOPA), 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил (DPPH), диацетат 2',7'-дихлорфлуоресцина (H₂ DCFDA), N-ацетилцистеин (NAC), N-сукцинил-Ala-Ala-Ala-p-нитроанилид (SANA), коевая кислота (≥99,0 %), хлорогеновая кислота (≥95 %), эллаговая кислота (≥95 %),

галловая кислота (от 97,5 % до 102,5 %), кемпферол ($\geq 97,0$ %), кверцетин ($\geq 95,0$ %), рутин ($\geq 94,0$ %) и нейтральный красный раствор (3,3 г/л) были приобретены у Merck (Дармштадт, Германия). Воду, кислоту муравьиную и ацетонитрил для ВЭЖХ-анализа приобретали у JT Baker (Witko, Лодзь, Польша) [51]. Растворители для целей колоночной хроматографии и ТСХ – этилацетат, н-гексан, метанол, муравьиная кислота - приобретены у Merck (Дармштадт, Германия).

2.2 Методы исследования

Процедура экстракции и фракционирования

30 г высушенного растительного сырья смешивали с 400 мл 70 % метанола и помещали на 30 мин в ультразвуковую ванну (Bandelin SONOREX Digital 10P) при температуре (30 ± 2) °С. Затем экстракт фильтровали и добавляли свежую порцию растворителя (300 мл). После 30 мин ультразвуковой экстракции растительный материал оставляли для мацерации на ночь, затем экстракт фильтровали, добавляли новую порцию растворителя и проводили ультразвуковую экстракцию. Собирали фильтраты с каждой стадии экстракции и удаляли растворитель с помощью роторного испарителя при пониженном давлении [62].

В таблице 2 представлены 5 исследуемых экстрактов из различных частей *R. platyacantha*, которые были исследованы.

Таблица 2 - Экстракты, приготовленные из различных частей *R. platyacantha*

Обозначение экстракта	<i>R1</i>	<i>R2</i>	<i>R3</i>	<i>R4</i>	<i>R5</i>
Часть <i>R. platyacantha</i>	Цветы	Листья	Закрытые цветы (бутоны)	Листья со стеблями	Цветы без чашелистиков

5 мг экстракта, полученного из бутонов *R. platyacantha* (*R3*) абсорбировали на небольшой порции силикагеля (230-400 меш). Для фракционирования этого экстракта использовали сухую колоночную вакуумную хроматографию (DCVC). Адсорбированный экстракт загружали в сухую колонку с силикагелем (230-400 меш) и элюировали 200 мл смесей н-гексан-этилацетат (7:3, *об/об*; 1:1, *об/об* и 3:7, *об./об*), этилацетат, этилацетат-метанол (7:3, *об/об*; 1:1, *об/об* и 3:7, *об./об*), метанол и метанол-вода (9:1, *об./об*) последовательно. Собранные фракции контролировали с помощью ТСХ с использованием н-гексан-этилацетат (1:1, *об./об*) и этилацетат-метанол (1:1, *об./об*) в качестве подвижных фаз. Таким образом было получено 9 фракций (А-І) [62].

Общее содержание фенолов и флавоноидов

Содержание общих фенольных соединений определяли, как описано Fukumoto и Mazza [118], с небольшими изменениями. 150 мкл экстрактов (1 мг/мл) смешивали с 750 мкл реагента Фолина-Чокальтеу (1:10 по объему, в воде) и инкубировали в течение 5 минут при комнатной температуре. Образцы смешивали с 600 мкл 7,5 % (масс. /об.) Na_2CO_3 и инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре в защищенном от света месте. Поглощение

измеряли при $\lambda = 740$ нм с использованием спектрофотометра DR 600 (Hach Lange, Вроцлав, Польша). Калибровочную кривую ($y = 0,4046x - 0,429$; $R^2 = 0,9978$) строили с использованием 0–100 мкг/мл галловой кислоты. Содержание общих фенолов рассчитывали в эквивалентах галловой кислоты (ЭГК) в мг на 1 г массы высушенного экстракта [62].

Содержание флавоноидов анализировали по методу, описанному Matejić et al. [119] с некоторыми изменениями. 150 мкл анализируемых экстрактов (1 мг/мл) смешивали с 650 мкл реакционной смеси (61,5 мл 80 % этанола + 1,5 мл 10 % раствор алюминия нитрата + 9 мл воды + 1,5 мл 1 М калия ацетата). После 40 мин инкубации в защищенном от света месте измеряли оптическую плотность образцов при $\lambda = 415$ нм. Калибровочную кривую ($y = 0,313x - 0,3127$, $R^2 = 0,9988$) строили с использованием 0–100 мкг/мл кверцетина. Содержание флавоноидов выражается в эквивалентах кверцетина (QuE) на грамм веса высушенного экстракта (dw) [118].

Хроматографический анализ

ТСХ анализ полученных экстрактов из различных надземных частей шиповника проводили с использованием пластин Silica gel 60 F254, 20×10 (фирма «Merck», Германия). Объем проб – 10 мкл. Элюирование пластин осуществляли в хроматографической камере, предварительно насыщенной парами растворителей. В качестве подвижной фазы использовали смесь растворителей этилацетата – муравьиная кислота – вода (8:1:1). В качестве стандартов использовали 0,1 % метанольные растворы кверцетина, кемпферола, хлорогеновой кислоты, кофейной кислоты, гиперозида, рутина и лютеолина (SigmaAldrich). Зоны адсорбции отдельных БАВ идентифицировали по окраске в дневном свете и по их флуоресценции в фильтрованном УФ-свете при двух длинах волн (254, 366 нм). Также детектирование зон адсорбции осуществляли после обработки хроматограмм 1 % раствором аминоэтилового эфира дивенилборной кислоты с последующей обработкой 5 % раствором ПЭГ. Идентификацию веществ устанавливали по сравнению с коэффициентом удерживания (R_f) соответствующих стандартных образцов.

Полученные экстракты были проанализированы с помощью системы ВЭЖХ/ESI-QTOF-MS в режиме отрицательной ионизации с использованием масс-спектрометра 6530V Accurate-mass-TOF-MS (Agilent Technologies, Inc., Санта-Клара, Калифорния, США) с ESI (метод ионизации - электроспрей). Ионный источник Jet Stream. Хроматограф Agilent 1260 был оборудован детектором DAD, автоматическим пробоотборником, бинарным градиентным насосом и термостатом для колонок. В качестве неподвижной фазы использовалась колонка Gemini® 3 мкм NX-C18 110 Å, колонка LC 100×2 мм. Градиент растворителей: в качестве подвижных фаз использовали воду с 0,1 % муравьиной кислотой (растворитель А) и ацетонитрил с 0,1 % муравьиной кислотой (растворитель Б). Была принята следующая процедура градиента: 0–45 мин, 0–60 % В; 45–46 мин, 60–90 % В; 46–50 мин 90 % (Б), время уравнивания 10 мин. Общее время анализа составило 60 мин при скорости подвижной фазы равной 0,2 мл/мин. Исследуемые экстракты вводили в объеме 10 мкл. Параметры источника ионов в анализе ESI-QTOF-MS: ESI с двойной

струей, режим «-» ионов, скорость подачи азота 12 л/мин, давление в распылителе 35 фунтов на квадратный дюйм, температура испарителя 300 °С; m/z от 100 до 1000 ед. массы, используя режим регистрации авто МС/МС, диссоциация, индуцированная столкновением (CID): 10 и 40 В со скоростью сканирования МС 1 спектр в секунду, 2 спектра за цикл, скиммер: 65 В, фрагментатор: 140 В и октополь RF Пик: 750 В. Идентификацию соединений проводили по базе данных Metlin (<https://metlin.scripps.edu>) и сравнивали с литературными данными.

Анализ удаления радикалов DPPH

Антирадикальная активность экстрактов и фракций *R. platyacantha* была изучена с использованием анализа удаления радикалов DPPH в соответствии с модифицированным протоколом, описанным Matejic et al. [119]. 100 мкл экстрактов или фракций (0,0005–1 мг/мл) смешивали со 100 мкл рабочего раствора DPPH (25 мМ в 99,9 % метаноле; $A_{540} \approx 1$). В качестве контрольной пробы использовали 100 мкл растворителя (метанола), смешанного со 100 мкл DPPH. После 20 мин инкубации при комнатной температуре в темноте оптическую плотность образцов измеряли при $\lambda = 540$ нм с помощью устройства для чтения микропланшетов FilterMax F5 (Molecular Devices, Сан-Хосе, Калифорния, США). Полученные значения измерений были скорректированы значениями оптической плотности образцов без DPPH. Процент поглощения радикалов DPPH рассчитывали на основе следующей формулы:

$$\% \text{ удаления DPPH} = [1 - (\text{Abs}(S)/\text{Abs}(C))] \times 100\% \quad (1)$$

где: Abs(S) - скорректированная абсорбция образца,

Abs(C) - скорректированная абсорбция контрольного образца.

Полученные результаты использовали для расчета значений IC_{50} , определяемых как концентрация высушенного экстракта/фракции, необходимая для удаления 50 % активности радикалов DPPH [119].

Анализ удаления радикалов ABTS

Антиоксидантную активность *R. platyacantha* сравнивали с использованием анализа удаления радикалов ABTS [120] с модификациями. Рабочий раствор ABTS готовили путем растворения 7 мМ ABTS в 2,45 мМ $K_2S_2O_8$ в воде очищенной ($A_{405} \approx 1$). 15 мкл экстрактов, разведенных в ДМСО в диапазоне концентраций 0,0005 – 1 мг/мл, смешивали со 135 мкл рабочего раствора ABTS 15 мкл ДМСО, смешанный со 135 мкл ABTS, служил контрольным образцом. После 15-минутной инкубации при комнатной температуре в защищенном от света месте измеряли оптическую плотность образцов при $\lambda = 405$ нм с помощью микропланшет-ридера (FilterMax F5 Molecular Devices, США). Полученные значения были скорректированы на величину поглощения образца без ABTS. Процент нейтрализации радикалов ABTS рассчитывали на основе следующей формулы:

$$\% \text{ поглощения ABTS} = [1 - (\text{Abs}(S)/\text{Abs}(C))] \times 100 \quad (2)$$

где: Abs(S) - скорректированная абсорбция экстракта,
Abs(C) - скорректированная абсорбция контрольного образца (ABTS + растворитель).

Значение IC₅₀ определяли как концентрацию высушенного экстракта в мкг/мл, необходимую для удаления 50 % активности радикалов ABTS [120].

Анализ ингибиторов тирозиназы

Ингибирование монофенолазной и дифенолазной активности тирозиназы грибов экстрактами и фракциями *R. platyacantha* анализировали, как ранее описано Wang и др. и Uchida и др. соответственно [121, 122]. Для ингибирования монофенолазы 80 мкл фосфатного буфера (100 мМ, рН = 6,8) смешивали с 20 мкл испытуемого образца или койевой кислоты в качестве ингибирующего контроля (конечные концентрации: 100 мкг /мл, 50 мкг /мл и 25 мкг /мл). Добавляли 20 мкл стандартного раствора тирозиназы грибов (500 ЕД/мл) на образец с последующей предварительной инкубацией в течение 10 минут при КТ. После добавления 80 мкл 2 мМ L-тирозина образцы инкубировали в течение 20 мин при КТ в защищенном от света месте.

Анализ ингибирования дифенолазы проводили путем смешивания 120 мкл фосфатного буфера (100 мМ, рН 6,8) с 20 мкл разведенных образцов или койевой кислоты в качестве ингибирующего контроля (конечные концентрации: 100 мкг /мл, 50 мкг /мл и 25 мкг /мл) и 20 мкл раствора тирозиназы грибов (500 ЕД/мл). Реакционную смесь инкубировали в течение 10 мин. После добавления 40 мкл 4 мМ L-DOPA образцы инкубировали еще 20 мин в защищенном от света месте.

В обоих анализах образование дофахрома в присутствии или в отсутствии анализируемых образцов измеряли спектрофотометрически при $\lambda = 450$ нм с использованием устройства для чтения микропланшетов FilterMax F5 (Molecular Devices, Сан-Хосе, Калифорния, США). Значения корректировали по абсорбции экстрактов без тирозиназы, L-тирозина и L-ДОФА. Контрольный образец (100 % тирозиназная активность) содержал фосфатный буфер, тирозиназу, равный объем растворителя и соответствующую дозу каждого субстрата. Активность тирозиназы рассчитывали по формуле:

$$\% \text{ активности тирозиназы} = [\text{Abs(S)} / \text{Abs(C)}] \times 100 \% \quad (3)$$

где: Abs(S) - поглощение образца (экстракт + тирозиназа + субстрат),

Abs(C) - поглощение контрольного образца (растворитель + тирозиназа + субстрат) [121, 122].

Ингибиторный анализ эластазы

Ингибирование эластазы экстрактами *R. platyacantha* было установлено с использованием протокола, описанного Horng и соавт. [123]. 100 мкл Tris-HCl (0,2 М, рН 6,8), содержащего 0,15 М NaCl и 0,01 М CaCl₂, смешивали с 15 мкл образца (100 мкг /мл и 50 мкг /мл) или ДМСО (контроль растворителя) и 25 мкл рабочего раствора эластазы (50 мкг/мл, 2 ЕД/мл, в 0,1 Tris-HCl, рН 6,8). После 10-минутной инкубации при комнатной температуре к каждому образцу добавляли по 20 мкл 2,9 мМ SANA, перемешивали и инкубировали в течение

30 минут при 37°C. Поглощение образцов при $\lambda = 405$ нм измеряли с помощью устройства для считывания микропланшетов FilterMax F5 (Molecular Devices, Сан-Хосе, Калифорния, США). Полученные значения были скорректированы на оптическую плотность разбавленных экстрактов без эластазы и SANA. Активность эластазы рассчитывали по формуле:

$$\% \text{ активности эластазы} = [\text{Abs(S)} / \text{Abs(C)}] \times 100\% \quad (4)$$

где: Abs(S) - оптическая плотность испытуемого образца (экстракт + эластаза + SANA),

Abs(C) - оптическая плотность контрольного образца (растворитель + эластаза + SANA) [123].

Ингибиторный анализ коллагеназы

Потенциал ингибирования коллагеназы экстрактов, полученных из различных частей *R. platyacantha* в концентрации 100 мкг/мл и 50 мкг/мл, анализировали с помощью колориметрического теста активности коллагеназы (Sigma Aldrich, Сент-Луис, Миссури, США). В качестве ингибирующего контроля использовали 0,01 М 1,10-фенантролина. Анализ и расчет активности коллагеназы (Ед/мл) проводили в соответствии с инструкциями производителя. Затем полученные значения использовали для расчета активности коллагеназы по сравнению с контрольным образцом (100 % активность коллагеназы) по следующей формуле:

$$\% \text{ активности коллагеназы} = [\text{Act(S)} / \text{Act(C)}] \times 100 \% \quad (5)$$

где: Act(S) - коллагеназная активность анализируемого образца,

Act(C) - коллагеназная активность контрольного образца [123].

Анализ цитотоксичности in vitro

Цитотоксичность экстрактов и фракций *R. platyacantha* исследовали с помощью теста поглощения нейтрального красного [124]. Линии клеток меланомы человека А375, SH-4, меланомы мышей В16-F10 и кератиноцитов человека HaCaT поддерживали в среде DMEM с добавлением 10 % FBS при 37 °С во влажной атмосфере с 5 % CO₂. Для экспериментальных целей 3×10^3 клеток высевали на лунку 96-луночного планшета и выращивали в течение ночи. Затем клетки обрабатывали различными концентрациями экстрактов *R. platyacantha* (12,5–400 мкг /мл) или равным объемом ДМСО в качестве контроля растворителя. После 48 ч культивирования клетки инкубировали в течение 3 ч с 33 мкг/мл раствора нейтрального красного в среде DMEM, содержащей 1 % FBS, промывали DPBS и лизировали, используя подкисленный раствор этанола (50 %, об./об., этанола, 1 %, об./об. кислоты уксусной). Поглощение высвобожденного нейтрального красного измеряли при $\lambda = 540$ нм с помощью считывателя микропланшетов FilterMax F5 (Molecular Devices, Сан-Хосе, Калифорния, США) и корректировали по поглощению при $\lambda = 620$ нм. Среднее измеренное значение для лизата из контрольных клеток принимали за 100% клеточную жизнеспособность и использовали для расчета

процента жизнеспособных клеток после обработки экстрактом. Полученные значения использовали для расчета IC_{50} , определяемой как концентрация высушенного экстракта/фракции, снижающая жизнеспособность каждой клеточной линии на 50 % [124].

Обнаружение внутриклеточных АФК с помощью H_2DCFDA

Влияние экстрактов *R. platyacantha* R1-R5 на внутриклеточные уровни АФК в обработанных H_2O_2 кератиноцитах HaCaT измеряли с использованием анализа 2',7'-дихлорфлуоресцина диацетата (H_2DCFDA), описанного Wu и Yotnda [125] с некоторыми модификациями. Сперва 1×10^4 HaCaT кератиноциты высевали на 96-луночные планшеты с черными стенками и культивировали в течение ночи в среде DMEM с добавлением 10 % FBS. Клетки нагружали 5 мкМ H_2DCFDA , разведенным в бессывороточной и не содержащей фенолового красного DMEM при 37 °C и 5 % CO_2 в течение 30 мин в защищенном от света месте. Разбавленные экстракты R1-R5 (конечные концентрации 25 мкг/мл и 10 мкг/мл) или известный поглотитель АФК N-ацетил-L-цистеин (NAC, 2 мМ) предварительно смешивали в бессывороточной и не содержащей фенолового красного DMEM с 1 мМ H_2O_2 и применяли к клеткам, нагруженным H_2DCFDA . На контрольные клетки наносили равный объем DMEM, не содержащей сыворотки и фенолового красного. Затем клетки инкубировали при 37 °C и 5 % CO_2 в защищенном от света месте. Интенсивность флуоресценции образующегося 2',7'-дихлорфлуоресцеина (DCF) измеряли через 60 мин инкубации с использованием ридера микропланшетов FilterMax F5 (Molecular Devices, Сан-Хосе, Калифорния, США) при максимальном спектре возбуждения и эмиссии 485 нм и 535 нм, соответственно. Полученные значения корректировали по флуоресценции соответственно разбавленных экстрактов R1-R5, NAC или бессывороточной, не содержащей фенолового красного DMEM (фоновая флуоресценция) [125].

Макроскопический и микроскопический анализ

Исследуемым материалом служили свежесобранные, высушенные и фиксированные растения, сбор которых осуществляли надлежащим способом в местах их произрастания (Алматинская область).

В рамках идентификации проводили макроскопический и микроскопический анализы, используя свежее и высушенное сырье. Для микроскопического анализа готовили препараты в соответствии с фармакопейными требованиями общей статьи «Техника микроскопического анализа» [33-35].

Исследования проведены на растительном материале, зафиксированном в смеси (спирт:глицерин:вода в соотношении 1:1:1). С поверхности размягченных листьев препаративной иглой снимали эпидермис с верхней и нижней стороны листовой пластинки, помещали на предметное стекло в каплю глицерина и определяли диагностические признаки.

Фрагменты стеблей подготавливали соответствующим образом, путем кипячения в растворе NaOH (5 %), тщательно промывали водой, эпидермис снимали скальпелем, изучали его с поверхности и диагностировали признаки (в начале увеличивали $\times 80$, затем - $\times 110$, $\times 140$).

Поперечные срезы сделаны с использованием микротомы ОЛ-ЗСО, снабженного замораживающим устройством (Инмедпром, Россия). Морфометрические показатели определили с использованием окуляр-микрометра МОВ-1-15 (при увеличении $\times 10, 40$). Фотографирование изучаемых срезов сделано на микроскопе МС 300 (Micros, Австрия) с камерой САМ V400/1.3М (jProbe, Япония).

Морфологическое и анатомическое описание внешних признаков выполнено по фармакопейным требованиям Республики Казахстан, а также «Флоры Казахстана» [19, 33-35].

Физико-химические методы контроля качества сырья Rosa platyacantha Schrenk.

Определение. По внешнему виду должны соответствовать фармакопейным требованиям ГФ РК I, т. 1, монографии «Плоды», «Цветки», «Листья», «Стебли» [33-35].

Идентификация плодов, цветков, листьев, стеблей *Rosa platyacantha Schrenk.* методом ТСХ в соответствии с ГФ РК I, т. 2, 2.2.27 [33-35]. Методика описана в подразделе «Хроматографический анализ». ТСХ анализ плодов шиповника проводили по методике ГФ РФ XIV ФС.2.5.0106.18 «Плоды шиповника» [126].

Посторонние примеси в соответствии с ГФ РК I, т. 1, 2.8.2 [33-35].

Потеря в массе при высушивании в соответствии с ГФ РК I, т. 1, 2.2.32 [33-35].

Общая зола в соответствии с ГФ РК I, т. 1, 2.4.16 [33-35].

Зола, нерастворимая в кислоте хлороводородной в соответствии с ГФ РК I, т. 1, 2.8.1 [33-35].

Микробиологическая чистота в соответствии с ГФ РК I, т. 1, 5.1.4, категория 4 А, 2.6.12, 2.6.13 [33-35].

Количественное определение витамина С в плодах проводили методом титриметрии [127], **содержание суммы флавоноидов в пересчете на кверцетин в листьях, цветках/бутонах** проводили методом абсорбционной спектрофотометрии в УФ области по методике ЕФ 10.0, монография 04/2019 1174 [114].

Тяжелые металлы в ЛРС в соответствии с ГФ РК I, т. 1, 2.4.8 [33-35].

Радионуклиды в ЛРС. Содержание радионуклидов в ЛРС должно соответствовать требованиям Приказа Министра здравоохранения Республики Казахстан от 2 августа 2022 года № ҚР ДСМ-71 «Об утверждении гигиенических нормативов к обеспечению радиационной безопасности».

Маркировка ЛРС. В соответствии с требованиями Приказа Министра здравоохранения Республики Казахстан от 27 января 2021 года № ҚР ДСМ-11 «Об утверждении правил маркировки лекарственных средств и медицинских изделий» [128].

Транспортирование ЛРС осуществляют согласно требованиям ГОСТ 17768-90 «Средства лекарственные. Упаковка, маркировка, транспортирование и хранение» [129].

Исследование технологических параметров сырья (удельная, объемная, насыпная массы, порозность, пористость сырья, свободный объем слоя, коэффициент поглощения экстрагента и выход экстрактивных веществ) выполняли согласно общепринятым методикам [130].

Критерии качества сухих экстрактов

Содержание сухого остатка определяли в соответствии с ГФ РК I, т. 1, 2.8.16 [33 - 35].

Описание экстрактов из различных частей *Rosa platyacantha Schrenk.* должны соответствовать по внешнему виду требованиям ГФ РК I, т. 3, Общая статья «Экстракты» [33 - 35].

Идентификация БАВ в экстрактах из различных частей *Rosa platyacantha Schrenk.* проведена методом ТСХ в соответствии с ГФ РК I, т. 2, 2.2.27 [33 - 35].

Потеря в массе при высушивании экстрактов из различных частей *Rosa platyacantha Schrenk.* в соответствии с ГФ РК I, т. 1, 2.2.32 [33 - 35].

Тяжелые металлы в экстрактах из различных частей *Rosa platyacantha Schrenk.* в соответствии с ГФ РК I, т. 1, 2.4.8, метод А [33 - 35].

Микробиологическая чистота экстрактов из различных частей *Rosa platyacantha Schrenk.* в соответствии с ГФ РК I, т. 1, 5.1.4, категория 3 В, 2.6.12, 2.6.13 [33 - 35].

Количественное определение действующих веществ (сумму фенольных соединений в эквивалентах галловой кислоты и сумму флавоноидов в эквивалентах кверцетина) в экстрактах из различных частей *Rosa platyacantha Schrenk.* определяют методом УФ-спектрофотометрии по методике, приведенной в подразделе «Содержание фенольных соединений и флавоноидов» [33-35, 62, 118, 119].

*Критерии качества крема из *Rosa platyacantha Schrenk.**

Органолептические показатели:

Внешний вид крема из *Rosa platyacantha Schrenk* определяют в соответствии с требованиями СТ РК, ГОСТ 31460-2012 [131].

Цвет крема из *Rosa platyacantha Schrenk* определяют в соответствии с требованиями СТ РК, ГОСТ 29188.0-91 [132].

Запах крема из *Rosa platyacantha Schrenk* определяют в соответствии с требованиями СТ РК, ГОСТ 31460-2012 [133], СТ РК [134]

Массовую долю воды и массовую долю летучих веществ определяют в соответствии с требованиями ГОСТ 29188.4-91 [135].

рН определяют в соответствии с требованиями ГОСТ 29188.4-91 [135].

Термостабильность в соответствии с требованиями СТ РК, ГОСТ 29188.3-91 [134, 136].

Микробиологические показатели (общее количество мезофильных аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов (КМАФАнМ) не более 10, КОЕ* в 1 г (мл); *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* – не допускается) ТР ТС 009/2011 [92].

Содержание токсичных элементов не должно превышать: мышьяк – 5.0 мг/кг; ртуть – 1.0 мг/кг; свинец – 5.0 мг/кг ГОСТ 26927-86 [137].

Исследование реологических свойств крема из Rosa platyacantha Schrenk.

Исследование реологических (структурно-механических) свойств испытуемого образца осуществляли с помощью ротационного вискозиметра Rheolab QC (Anton Paar, Австрия) с использованием системы коаксиальных цилиндров C-CC27/SS с общепринятыми методиками [138].

Острая и подострая токсичность экстрактов Rosa platyacantha Schrenk in vivo

Исследование общетоксического действия проводились в соответствии с руководством по неклиническому изучению новых фармакологических веществ» под редакцией Миронова А.Н. в два этапа [139]:

1 Изучение острой токсичности при однократном накожном введении исследуемых веществ.

2 Изучение подострой токсичности при повторном длительном накожном введении в течение 4-х недель.

Острая и подострая токсичность исследуемых экстрактов была изучена экспериментальным путем на лабораторных животных - здоровых половозрелых нелинейных белых мышах обоего пола.

Для изучения острой токсичности при накожном введении животные были разделены на 2 группы по 5 мышей в каждой группе (для каждого из 5 видов экстрактов), масса животных составила – (20 – 25) г. Накожное нанесение при изучении токсичности, в качестве основного тестируемого пути введения, было выбрано ввиду использования экстрактов для изготовления косметических средств местного действия. Свежеприготовленные 20 % водные растворы экстрактов однократно наносились лабораторным животным на предварительно выстриженную боковую поверхность тела, площадью около 4 см². Животным первой группы накожно наносили 1 каплю раствора экстракта, а второй группе наносили 2 капли раствора экстракта, что соответствовало разовой дозе 500 мг/кг веса и 1000 мг/кг веса, соответственно. В качестве растворителя использовалась вода очищенная. Контрольной группе лабораторных животных было нанесено индифферентное вещество.

После нанесения изучаемых экстрактов осуществлялось непрерывное наблюдение за клиникой интоксикации в течение первого дня исследования, а в дальнейший период - ежедневно в течение 14 дней. В ходе эксперимента производилась оценка общего состояния лабораторных животных. Регулярно отмечались характер двигательной активности, поведенческих реакций, вегетативная деятельность (мочеиспускание, дефекация, груминг), наличие отклонений от нормы, состояние кожного и волосяного покрова при их расположении в самой клетке, при взятии на руки. Также производилась оценка реакций на различные виды раздражителей (звуковой, тактильный, световой), динамики массы тела перед введением и через 2 недели. На 14-й день наблюдений, по завершении, эксперимента после эвтаназии (методом цервикальной дислокации) была произведена аутопсия одного животного из каждой экспериментальной группы для макро-микроскопического описания почек и печени с целью определения степени токсического влияния на органы-мишени.

Исследование подострой токсичности заключалось в накожном нанесении на предварительно выстриженную поверхность спины 5 группам лабораторных животных (по 1 группе для каждого экстракта, по 5 особей в каждой группе) разведенного экстракта в дозе 1000 мг/кг веса. Растворы экстрактов наносили 5 раз в неделю, в течение 4 недель. Наблюдение за состоянием животных продолжалось 1 месяц.

Для оценки подострой токсичности у животных регулярно фиксировались общее состояние и поведение, масса тела. По завершении экспериментальных работ были проведены патоморфологические исследования внутренних органов (печень, почки) для макро – и микроскопического исследования 1 животного из каждой испытываемой группы.

При изучении *острой токсичности* первой экспериментальной группе животных накожно были нанесены по 1 капле раствора экстракта (разовая доза 500 мг/кг), а второй группе - 2 капли раствора экстракта (разовая доза 1000 мг/кг). Увеличение дозы было произведено после получения результатов летальности в серии с меньшей дозой. При исследовании *подострой токсичности* нанесение растворов экстракта в дозе 1000 мг/кг веса проводилось 5 раз в неделю, в течение 4 недель.

Местно-раздражающее действие экстрактов Rosa platyacantha Schrenk in vivo

Местно-раздражающее действие проводилось с применением визуального осмотра и патоморфологических исследований кусочков кожи в области нанесения исследуемых экстрактов у лабораторных животных. Испытания были проведены на беспородных морских свинках светлой окраски, разделенных на группы по 3 особи в каждой группе (для каждого из 5 видов экстрактов), масса животных составила – (456-580) г. На предварительно симметрично выстриженный участок кожи площадью 2,5х2,5 см² были нанесены исследуемые экстракты в количестве 0,5 г, и далее аккуратно втирались в кожу ежедневно.

Общая продолжительность исследования составила 30 дней. Контрольным животным наносился растворитель (вода очищенная). По завершении эксперимента проводилась оценка местно-раздражающего действия путем визуального осмотра с определением тургора, эластичности кожи в месте нанесения, толщины кожной складки и наличие патологических изменений (следы расчёсов, шелушение, трещины и корки).

Отсутствие реакций при ежедневном нанесении экстрактов в течение 30 дней считалось достоверным свидетельством отсутствием раздражающего действия на кожу. При наличии положительной реакции регистрации подлежали характер, течение и исход выявленных изменений.

Раздражающее действие оценивалось по следующим признакам:

- слабое местно-раздражающее действие – при наличии поверхностного дерматита без корок;
- выраженное местно-раздражающее действие – при наблюдении корок, отека, эритем, трещин;

- сильное местно-раздражающее действие – при выявлении корок, после отторжения которых обнаруживаются язвы, трещины, резкий отек.

Для изучения местно-раздражающего действия экстрактов эксперимент был воспроизведен в 5 экспериментальных и 1 контрольной группах, по 3 морских свинок в каждой. После аппликации на время короткой экспозиции животных фиксировали с целью предотвращения слизывания нанесенного экстракта с кожи.

*Аллергизирующее действие экстрактов *Rosa platyacantha* Schrenk in vivo*

Исследование аллергизирующего действия проводилось на беспородных морских свинках методом конъюнктивальной пробы на 7, 14 и 28 день эксперимента. Лабораторные животные были разделены по 3 особи в каждой группе для каждого из 5 видов экстрактов рандомизированным методом по гомогенности массы тела. С целью сенсibilизации организма проводились накожные аппликации из расчета разовой дозы 250 мг/кг веса (0,75 мл), предварительно растворенных 20 % растворах испытуемых экстрактов. Аппликации проводились 5 раз в неделю в течение 4 недель. В соответствующие дни тестирования в конъюнктивальный мешок правого глаза на нижнее веко наносились по 2 капли 1 % водного раствора гистамина. Учет реакции производился через 15 мин, 24 и 48 ч. Оценка была выполнена по следующей стандартной шкале (таблица 3):

Таблица 3 – Шкала оценки аллергизирующего действия исследуемого вещества

Балл	Реакция
0	Реакция отсутствует
1	Слабая реакция - легкое покраснение слезного протока, едва заметный отек век, кратковременный зуд, легкое покраснение глазного канала и легкое слезотечение
2	Умеренная реакция - покраснение слезного протока и склеры в направлении к роговице, умеренный отек глаза, век, покраснение, слезотечение и кратковременный зуд
3	Выраженная реакция - покраснение всей конъюнктивы, отек, слезотечение, зуд (расчесывание лапками).

При изучении аллергизирующего действия экспериментальные работы проводились на морских свинках, разделенных на 6 групп по 3 животных, массой тела (250 – 300) г.

Статистический анализ

Все эксперименты проводились в трех повторностях. Полученные данные анализировали с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 7.0 (GraphPad Software, Сан-Диего, Калифорния, США), так же использовали электронные программы Microcal Origin, Excel, Statistica 12 и Minitab19. Все данные представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение.

3 КОНЦЕПЦИЯ ПРОИЗВОДСТВА РАСТИТЕЛЬНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СУБСТАНЦИИ ШИПОВНИКА ШИРОКОШИПОВОГО И АСПЕКТЫ ФАРМАЦЕВТИКО- ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Маркетинговые исследования рынка парфюмерно-косметической продукции в Республике Казахстан и обоснование производства новых продуктов на основе отечественных ресурсов шиповника широкошипового

ГОСТ 32048-2020 «Продукция парфюмерно-косметическая. Термины и определения» утверждает понятие «Парфюмерно-косметическая продукция», как «Косметика: вещества или смеси веществ, предназначенные для нанесения непосредственно на внешний покров человека (кожу, волосяной покров, ногти, губы и наружные половые органы) или на зубы и слизистую оболочку полости рта с единственной или главной целью их очищения, изменения их внешнего вида, придания приятного запаха, и/или коррекции запаха тела, и/или их защиты, и/или сохранения в хорошем состоянии, и/или ухода за ними». Соответственно, макроэкономические показатели рынка косметической продукции («ПКП») Казахстана определяются в купе с парфюмерной продукцией. Экономическая деятельность, связанная с производством, потреблением, внешней и внутренней торговлей ПКП Казахстана определена в рамках единого понятия Парфюмерно-косметическая продукция.

Согласно НК РК 03-2019 «Общий Классификатор Видов Экономической Деятельности» («ОКЭД»), рынок косметических средств Казахстан относится к [95]:

- Секция С «Обрабатывающая промышленность»
- Раздел 20 «20 Производство продуктов химической промышленности»
- Группа 20.4 «20.4 Производство мыла, моющих, чистящих, полирующих, парфюмерных и косметических средств»
- Классу 20.42 «Производство парфюмерных и косметических средств»
- Подкласс 20.42.0 «Производство парфюмерных и косметических средств».

Производство ПКП в Казахстане с 2016 года в натуральном выражении непрерывно увеличивалось, за исключением 2021 года, в котором макроэкономическое влияние глобальной пандемии COVID-19 было максимальным (рисунок 3). В 2021 году объем производства ПКП в Казахстане достиг 6,7 тыс. тонн, что более чем в 2 раза больше 2016 года. Максимальный прирост производства пришелся на допандемийный 2019 год, прирост в котором составил 66% к аналогичному периоду прошлого года [140].

Макроэкономическая картина рынка ПКП Казахстана отражает его сильную импортозависимость. В то время, как внутренний рынок ПКП в Казахстане в натуральном выражении с 2016 года показывает устойчивую тенденцию к стабилизации, в среднем составляя 73,1 тыс. тонн, внутренне производство занимает лишь в среднем не более 5 % от его объема. К 2021 году, процентное соотношение ПКП произведенной в Казахстане к общему объему рынка достигло «рекордных» 9 %, что тем не менее свидетельствует о

том, что 91 % рынка ПКП Казахстана в 2021 году занимала импортная продукция (рисунок 4). Фактически, в Казахстане отсутствует такой сектор экономики, как парфюмерно- косметичкая промышленность [141].

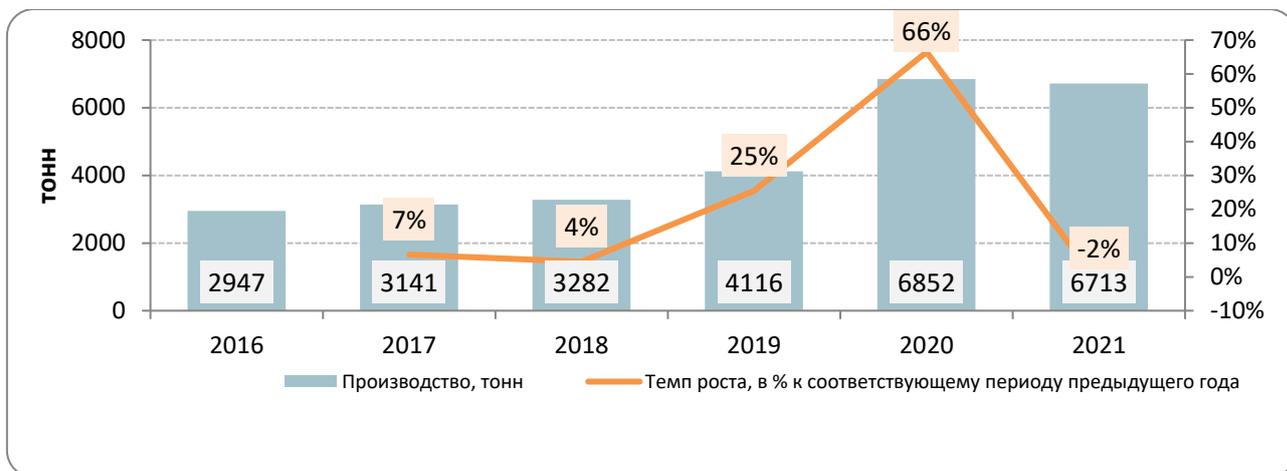


Рисунок 3 - Динамика производства парфюмерных и косметических средств в натуральном выражении

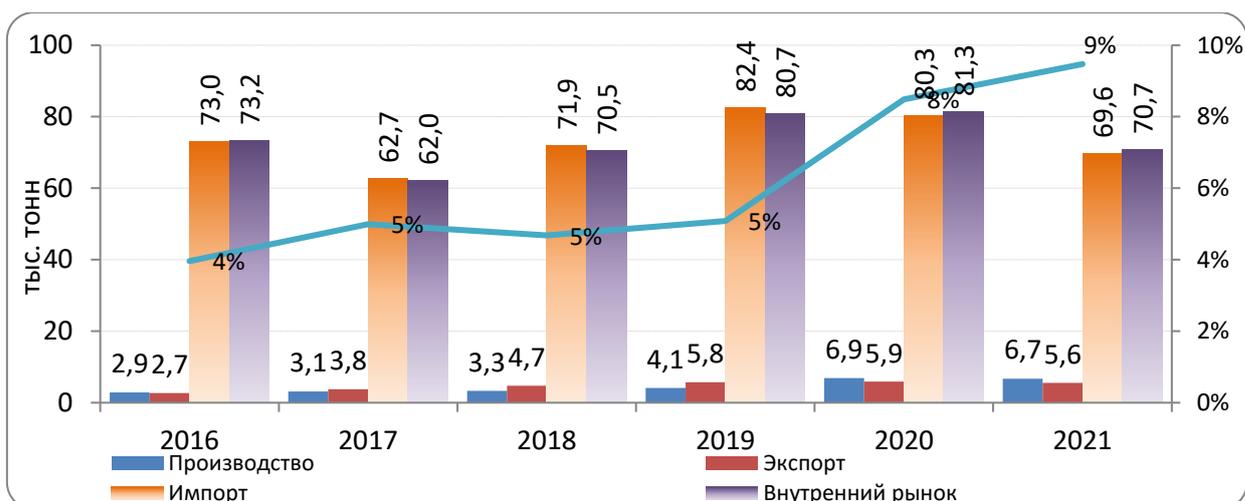


Рисунок 4 – Диаграмма баланса ресурсов и использования парфюмерии и средств туалетных в Республике Казахстан

На базе Школы фармации КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова ведутся исследовательские работы по разработке ПКП на основе собственного ЛРС, свойственного флоре Казахстана. При проведении поиска перспективных лекарственных растений флоры Казахстана было обнаружено ранее не изученное растение - Шиповник широкошиповый (*Rosa platyacantha* S.). Согласно исследованиям, Шиповник широкошиповый имеет огромный потенциал применения в качестве ингредиента косметических препаратов, так как свойства его включают отбеливание кожи (анти тирозиназная активность), омоложение и защита кожи (антиэластазная и анти коллагеназная активность), а также свойства защиты от рака кожи (анти меланомная активность).

В связи с вышеизложенным, для рынка ПКП Казахстана, производство косметических средств на основе высокопотенциального эндемического растительного сырья - Шиповника широкошипового является обоснованным на макроэкономическом уровне [37,140].

3.2 Концепция производства полного цикла косметической продукции на основе растительной субстанции шиповника широкошипового

В соответствии с классификатором видов экономической деятельности (ОКЭД), подкласс 20.42.0 «Производство парфюмерных и косметических средств» входит в секцию С «Обрабатывающая промышленность», в которой на данный момент создание, внедрение и развитие конкурентоспособных, доступных и импортозамещающих товаров является одним из приоритетных векторов экономической политики Республики Казахстан [95].

По данным Агентства по статистике РК более 94 % (2017) ПКП на отечественном рынке импортного производства [111]. В рамках реализации Стратегического плана развития Республики Казахстан до 2025 года [110], а также государственной программы инфраструктурного развития «Нұрлы жол», создание новых отечественных производств товаров народного потребления получило статус государственного приоритета в качестве одного из основных драйверов роста экономического благосостояния населения. В связи с этим, является актуальным производство отечественных ПКП, особенно в условиях современных тенденций использования натуральных растительных ингредиентов в производстве ПКП за счет их безопасности, доступности и лечебных свойств.

Интегрированная концепция производства полного цикла косметической продукции разработана в соответствии с требованиями международных стандартов надлежащих практик (GACP, GMP, GSP) [142-145], а также Технического Регламента Таможенного союза (ТС ТР 009/2011) [92], Государственного стандарта (СТ РК 1076-2002) [146] и Санитарных правил РК. Процесс производства полного цикла косметической продукции на основе растительных субстанции шиповника широкошипового состоит из следующих этапов:

1 Культивирование и выращивание. Процесс выращивания и культивации ЛРС регламентирован международным стандартом Надлежащей практики культивирования и сбора (GACP) [142], которая гарантирует стабильное (постоянное) качество ЛРС. Внедрение данного стандарта позволит контролировать качество процессов культивирования, сбора, обработки, сушки и хранения, а также позволит соблюдать стабильный состав БАВ.

2 Заготовка сырья. Процесс заготовки ЛРС регламентируется стандартами Надлежащей практики культивирования и сбора (GACP) [142], Надлежащей практики хранения (GSP) [144] и Надлежащей производственной практики (GMP) [37, 143, 145]. Процесс надлежащей заготовки сырья, обеспечивающий качество (рисунок 5). На 1-ом этапе заготовки сырья происходит надлежащий сбор растения. Процесс осуществляется на основе фармакогностических признаков в ареале произрастания данного вида

растения. 2-ой этап подразумевает сушку собранного ЛРС в сушильной установке (допускается естественная сушка) при регламентируемой температуре, периоде сушки, частоты перемешивания (ворошения) сырья. На 3-ем этапе происходит упаковка высушенного сырья с контрольным параметром массы. Последний 4-ый этап - хранение, осуществляется при регламентируемой температуре, определенной влажности в помещении и с определенной микробиологической чистотой [147] (рисунок 5).



Рисунок 5 – Алгоритм заготовки ЛРС

3 Стандартизация сырья. Согласно требованиям ГФ РК [33-35] и руководства по выбору тестов и критериев приемлемости для составления спецификаций на ЛРС, растительные фармацевтические субстанции (препараты на основе лекарственного растительного сырья и лекарственные растительные препараты) правил, утвержденных Коллегией Евразийской экономической комиссии от 12 февраля 2019 года № 6 [148], а также разработки производителем ЛС и согласования уполномоченным экспертным органом нормативного документа по качеству ЛС при их экспертной оценке лекарственных средств, утвержденных Приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 16 февраля 2021 года № ҚР ДСМ-20 [149], с целью стандартизации сырья необходимо определение следующих критериев качества ЛРС: описание, идентификация сырья, включающая макроскопию, микроскопию, качественные и/или гистохимические реакции, хроматографические испытания (ТСХ, ГХ, ВЭЖХ и другие), посторонние примеси, потеря массы при высушивании, общая зола, микробиологическая чистота, количественное определение маркерных активных соединений, радионуклиды, тяжелые металлы, упаковка, маркировка, транспортирование [148].

4 Экстракция. Для определения эффективного метода экстракции БАВ из сырья шиповника широкошипового необходимо провести сравнительный анализ различных методов экстракции и установить оптимальные факторы влияющие на экстракцию. Экстракционные методы выделения БАВ:

мацерация, ремацерация, перколяция, мацерация с ультразвуком, CO₂-экстракция и другие методы. Критериями эффективности методов экстракции включают время полной экстракции и содержание БАВ. Алгоритм выделения биологически-активных веществ из ЛРС описан на рисунке 6.



Рисунок 6 – Алгоритм проведения технологического процесса экстракции

5 Оценка фитохимического состава экстрактов. Изучение фитохимического состава экстрактов осуществляется такими методами, как высокоскоростная противоточная хроматография (ВСПХ), ультрафиолетовая спектроскопия (УФ), тонкослойная хроматография (ТСХ), ядерно-магнитно - резонансная спектроскопия (ЯМР), высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ).

6 Стандартизация экстрактов. Стандартизация экстрактов сырья осуществляется в соответствии с ГФ РК [33-35] и нормативными правовыми документами по следующим параметрам: описание, идентификация, сухой остаток, относительная плотность, содержание этанола, тяжелые металлы, объем содержимого упаковки, микробиологическая чистота, количественное определение БАВ, упаковка, маркировка, транспортировка, хранение, срок хранения, основное фармакологическое действие [147-149].

7 Оценка безопасности экстрактов. Безопасность экстрактов будет изучена в рамках острой и подострой токсичности в соответствии с национальными требованиями [150] и правилами надлежащей лабораторной практики (неклинические исследования) в соответствии с приказом № КР ДСМ-15 [37, 145]. Неотъемлемой частью обеспечения качества конечного продукта является валидация процессов, методик и квалификация используемого оборудования с учетом идентификации рисков [151].

8 Определение сроков хранения экстрактов. Исследование стабильности экстрактов осуществляется в рамках реального времени путем долгосрочного хранения серий (температура (t°) и влажность (RH)), помещенных в специальную упаковку для хранения, контроль параметров качества по регламенту периодичности: 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 месяца [152]. Фармакопейными показателями качества являются: описание, сухой остаток,

плотность, содержание этанола, объем содержимого, микробиологическая чистота, количественное содержание.

9 Разработка формы косметической продукции. Проводится выбор вида продукта из линейки косметических средств для последующего производства. Разработка рациональной формы (крем, гель, лосьон, маска и др.) обосновывается исходя из назначения косметического средства и включает оптимальный состав и технологию получения [153]. Алгоритм создания косметического средства представлен на рисунке 7.

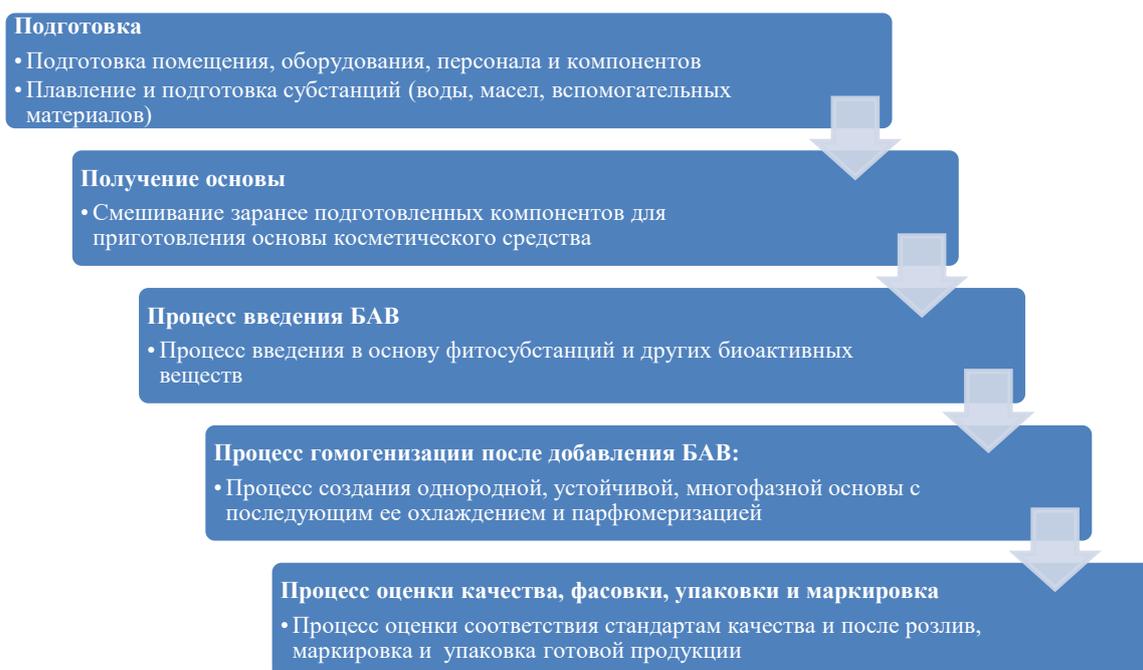


Рисунок 7 – Алгоритм проведения разработки косметического средства

10 Сертификация косметической продукции. Оценка соответствия косметической продукции осуществляется на основе требований СТ РК 3.72-2009 «Государственная система технического регулирования Республики Казахстан. Оценка соответствия. Руководство по подтверждению соответствия парфюмерно-косметической продукции» [154], СТ РК 1076-2002 ТР "Требования к безопасности парфюмерно-косметической продукции [146] и ТР ТС «О безопасности ПКП» [92, 155].

11 Оценка свойств косметической продукции. С целью оценки качества готовой продукции, произведённой в соответствии с технологическим регламентом и нормативными документами, осуществляется изучение токсичности при однократном и многократном нанесении косметического средства на кожные покровы, а также изучение местнораздражающего действия. Проводится сертификация и декларирование готовой продукции. Помимо этого, готовая продукция проходит исследования стабильности косметических средств и токсикологические исследования для подтверждения их безопасности и применимости в качестве косметического/гигиенического средства. Разработка стандарта предприятия.

12 Пилотное производство готовой косметической продукции. Производство опытно-промышленных серий косметической продукции будет осуществлено на базе производственного участка фармацевтического предприятия ТОО «Жайик-AS». Данные серии косметических средств необходимы для проведения маркетингового анализа готовых продуктов, предшествующего их выходу на рынок. Предприятие ТОО «Жайик-AS» имеет необходимое помещение, оборудование и персонал для производства ПКП, а также сертифицировано по стандартам GPP, GDP и ISO 9001-2009.

13 Техничко-экономическое обоснование (ТЭО). ТЭО является заключительным этапом цикла производства косметической продукции и необходимо для вывода на рынок разработанной линейки косметических средств в промышленных масштабах посредством привлечения инвестиций. ТЭО разрабатывается на основании утвержденных «Требований к разработке или корректировке, а также проведению необходимых экспертиз технико-экономического обоснования инвестиционного проекта для предоставления государственных гарантий», утвержденных Приказом Республики Казахстан № 136 [156, 157]. Структура ТЭО представлена на рисунке 8.

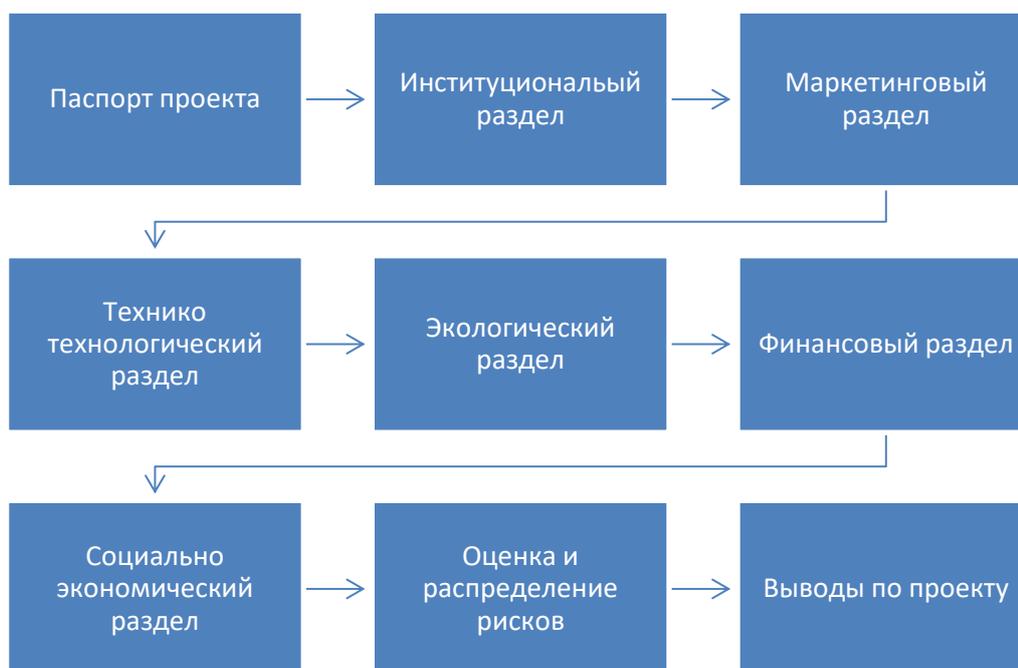


Рисунок 8 – Структура технико-экономического обоснования

Концепция качества продукции

Качество производимой продукции объединяет такие свойства, как эффективность и безопасность и соответствие требованиям нормативной документации. Комплекс указанных свойств является основным движущим фактором конкурентоспособности и выхода на рынок новой продукции отечественного производства. В данном случае надлежащее качество готовой продукции определено по концепции обеспечения надлежащего качества от субстанции к форме. То есть, качественно заготовленное сырье (согласно требованиям GACP, GSP и GMP) и строгое соблюдение требований

технологического регламента и соответствующих нормативных актов дают качественный готовый продукт [158].

В предложенной концепции производства полного цикла косметической продукции качество готовой продукции соблюдено на надлежащем уровне путем стандартизации и валидации таких процессов, как сбор и заготовка сырья, экстракция субстанции и производство конечной продукции.

Разработана методология производства полного цикла отечественных косметических препаратов на основе субстанции природного происхождения шиповника широкошипового (*Rosa platyacantha*) в рамках требований надлежащих практик и систем качества [159].

3.3 Разработка надлежащей технологии сбора и переработки, установления условий хранения сырья шиповника широкошипового в рамках GACP

Для получения субстанции природного происхождения фармакопейного качества необходимо проведение заготовки, сбора, сушки (переработка) и хранения сырья в соответствии с требованиями GACP [142], GMP [143, 145], GSP [144]. Изучение стабильности и выбор условий хранения сырья с учетом первичной и транспортной упаковок проводятся в соответствии с требованиями ICHQ1 [152, 160, 161]. При соблюдении всех требований возможно получение качественного готового продукта.

Период сбора и заготовки свежих плодов шиповника связан с показателями их качества. Плоды более поздних сроков сбора содержат большее количество БАВ, но они обладают меньшим весом и имеют меньший процент плодовой мякоти (от общего веса плода). Это объясняется тем, что на растении происходит подсыхание плода.

Начало сбора плодов шиповника находится в зависимости от климатических условий района (таблица 4). Нами осуществлен сбор плодов по мере созревания, в конце августа - начале сентября. При этом отмечено, что плоды первых сборов высококачественные. Установлено, что при действии низких температур происходят значительные потери витамина С [162].

После сбора, плоды рекомендуется немедленно направлять на сушку. В целом, в плодах шиповника аскорбиновая кислота (витамин С), по сравнению с плодами других видов растений, сохраняется хорошо. В соответствии с требованиями нормативных документов и свойств сырья выбрана упаковка и условия хранения сырья, которые обеспечивают сохранность БАВ [162].

Заготовку и сбор цветков, листьев и стеблей шиповника широкошипового осуществляли в фазу бутонизации и цветения в мае в той же местности, что и плоды (таблица 4).

Разработанная технология получения лекарственного растительного сырья представлена на рисунке 9. Переработку ЛРС проводили на ТОО «Fitoleum», г. Есик (площадка сертифицирована по требованиям GMP), в сушильном шкафу конвективным методом при температуре (50±5) °С для плодов, на сушильных площадках естественным способом при температуре (25±5) °С для цветков (бутонов), листьев и стеблей, в соответствии с таблицей 5 [163, 164]. Сырье при

сушке рассыпают на подстилки в один слой не выше 2 см, периодически перемешивая. Готовность сырья определяют по содержанию остаточной влажности. Стандартизацию сырья проводят в соответствии со спецификацией качества.

Таблица 4 – Сведения об исследуемых сериях растительных фармацевтических субстанций

Номер серии	Объект исследования	Год заготовки	Часть растения
01-ШШДП-2018	Дикорастущий шиповник	2018	Плоды
02-ШШДП-2018	Дикорастущий шиповник	2018	Плоды
03-ШШДП-2018	Дикорастущий шиповник	2018	Плоды
01-ШШДЛ-2019	Дикорастущий шиповник	2019	Листья
02-ШШДЛ-2019	Дикорастущий шиповник	2019	Листья
03-ШШДЛ-2019	Дикорастущий шиповник	2019	Листья
01-ШШДЦ-2019	Дикорастущий шиповник	2019	Цветки, бутоны
02-ШШДЦ-2019	Дикорастущий шиповник	2019	Цветки, бутоны
03-ШШДЦ-2019	Дикорастущий шиповник	2019	Цветки, бутоны
01-ШШДС-2019	Дикорастущий шиповник	2019	Стебли
02-ШШДС-2019	Дикорастущий шиповник	2019	Стебли
03-ШШДС-2019	Дикорастущий шиповник	2019	Стебли

Готовое ЛРС фасуют в первичную упаковку из крафт бумаги, оформляют соответствующей маркировкой.

Таблица 5 - Характеристика технологических режимов сушки ЛРС шиповника широкошипового

Номер серии	Температурный режим сушки	Первичная упаковка	Режимы хранения
01-ШШДП-2018	(50±5) °С	В крафт-бумаге	При температуре (25±2) °С и относительной влажности (60±5) %
02-ШШДП-2018	(50±5) °С	В крафт-бумаге	При температуре (25±2) °С и относительной влажности (60±5) %
03-ШШДП-2018	(50±5) °С	В крафт-бумаге	При температуре (25±2) °С и относительной влажности (60±5) %
01-ШШДЛ-2019	(25±5)°С	В крафт-бумаге	При температуре (25±2) °С и относительной влажности (60±5) %
02-ШШДЛ-2019	(25±5)°С	В крафт-бумаге	При температуре (25±2) °С и относительной влажности (60±5) %
03-ШШДЛ-2019	(25±5)°С	В крафт-бумаге	При температуре (25±2) °С и относительной влажности (60±5) %
01-ШШДЦ-2019	(25±5)°С	В крафт-бумаге	При температуре (25±2) °С и относительной влажности (60±5) %
02-ШШДЦ-2019	(25±5)°С	В крафт-бумаге	При температуре (25±2) °С и относительной влажности (60±5) %
03-ШШДЦ-2019	(25±5)°С	В крафт-бумаге	При температуре (25±2) °С и относительной влажности (60±5) %
01-ШШДС-2019	(25±5)°С	В крафт-бумаге	При температуре (25±2) °С и относительной влажности (60±5) %
02-ШШДС-2019	(25±5)°С	В крафт-бумаге	При температуре (25±2) °С и относительной влажности (60±5) %
03-ШШДС-2019	(25±5)°С	В крафт-бумаге	При температуре (25±2) °С и относительной влажности (60±5) %

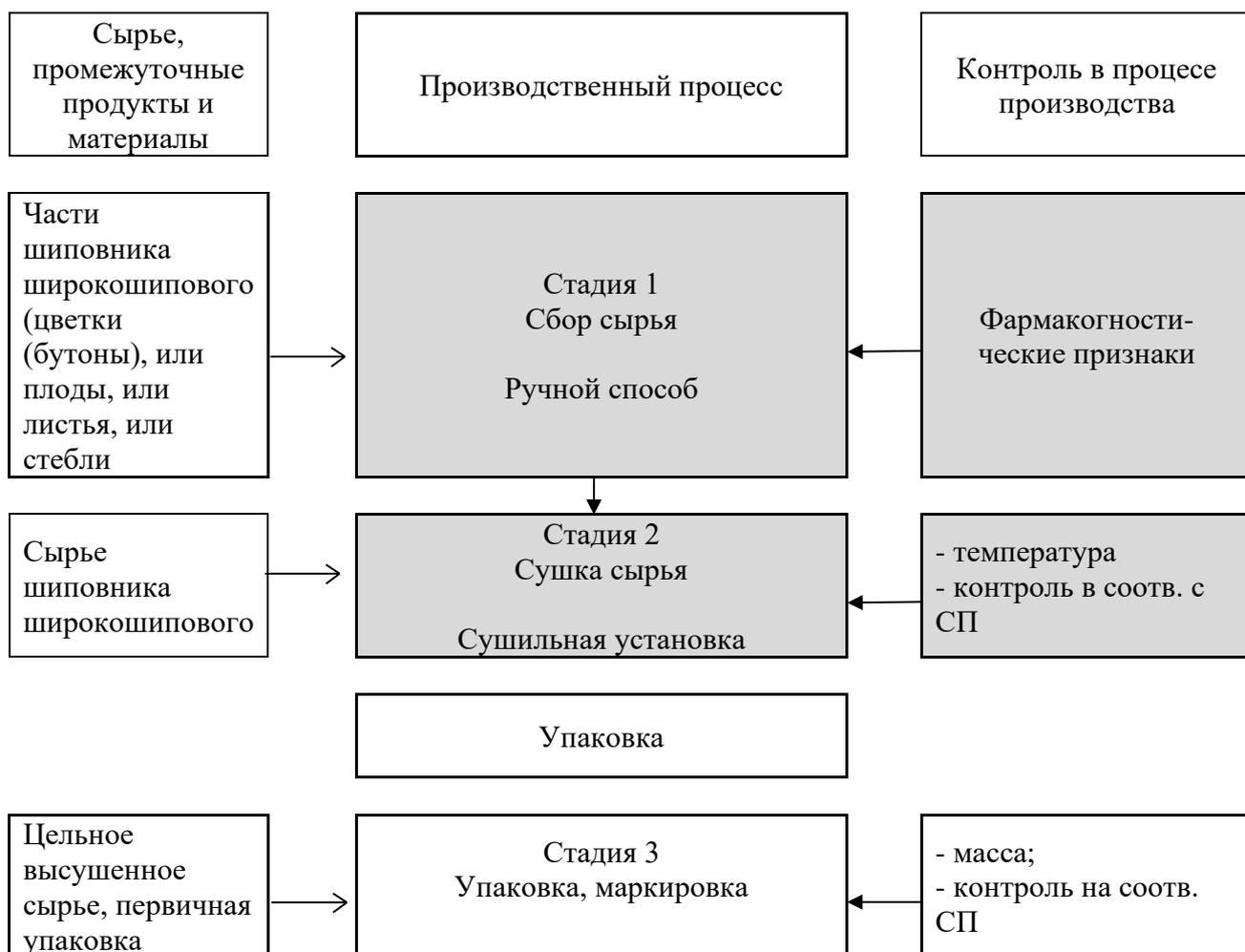


Рисунок 9 - Технологическая схема получения ЛРС шиповника широкошипового (*Rosa platyacantha*)

Разработаны и апробированы на ТОО «Fitoleum» технологии заготовки, сбора, сушки и хранения сырья (плодов, цветков (бутонов), листьев, стеблей) шиповника широкошипового, разработаны опытно-промышленные регламенты, технология успешно прошла валидационные исследования на трех последовательных сериях [162].

3.4 Изучение морфологических и анатомических признаков цветков, плодов, листьев и стеблей шиповника широкошипового

Морфологические признаки сырья шиповника широкошипового (Rosa platyacantha Schrenk.)

Стебли имеют красноватую кору, а также одинаковые, прямые (в некоторых случаях направленные к верху) сплюснутые, при основании значительно расширенные крепкие шипы, цветом от беловатого до красноватого оттенка [165].

Листья имеют от 5 до 9 светлых листочков со стерженьком (голый / паутинисто-волосистый), листочки в большинстве случаев имеют округлую форму, голые или рассеянно-волосистые снизу (по жилкам), по краям

расположены от 4 до 11 зубцов (крупные, заостренные или туповатые). Прилистники имеют узкую форму (расходящихся голых ушек), которые имеют по краям железки.

Цветки имеют длину от 1,5 до 4 см, одиночно располагаются на голых цветоножках, при плодах кверху утолщаются. Чашелистики ланцетовидные, верхушка которых расширена, по краям и внутри войлочно-шерстистые по длине короче лепестков (1-2 см). Диаметр венчика находится в диапазоне от 3 до 5 см, лепестки окрашены желтым цветом. Рыльца имеют крупные, беловойлочные головки (рисунок 10).

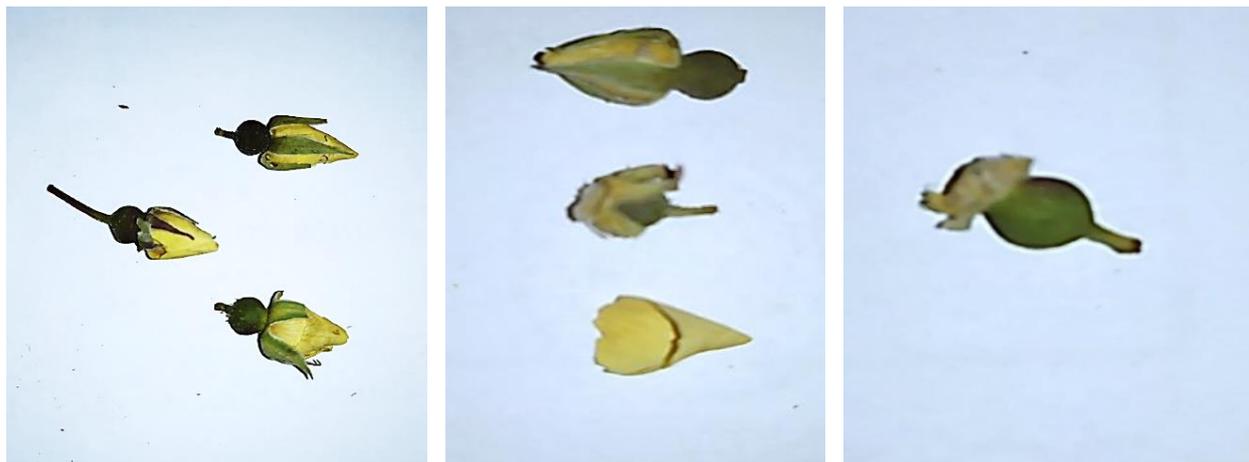


Рисунок 10 - Морфологическое строение цветков *Rosa platyacantha* Schrenk

Плоды в диаметре находятся в диапазоне от 2 до 3 см, шаровидной формы, в зрелом состоянии имеют черно-фиолетовую окраску или красновато-коричневую, увенчанные чашелистиками, которые расходятся или кверху направленные, но в то же время не сходящиеся (рисунок 11).

На поперечном срезе листьев *R. platyacantha*, виден верхний эпидермис, который представлен одним слоем клеток – продолговато – прямоугольной формы. Клетки верхнего эпидермиса соединены плотно и покрыты тонким слоем кутикулы. Нижний эпидермис, также представлен одним слоем клеток – округло-продолговатой формы с многочисленными устьицами. Стенки клеток эпидермиса слабо извилистые с единичными простыми волосками. Под верхним эпидермисом располагается один ряд клеток столбчатого мезофилла, клетки губчатого мезофилла расположены двумя слоями под столбчатым мезофиллом и имеют рыхлую структуру, клетки мелкие, с многочисленными межклетниками заполненными воздухом, вытянутые. В структуре листовых пластинок отмечены идиобласты (секреторные клетки), которые располагаются преимущественно под слоем столбчатого мезофилла и вдоль центральной части листовой пластинки [165]. Идиобласты среди паренхимной ткани четко выделяются, имеют изодиаметрическую, почти шаровидную форму с содержимым (рисунок 12).



Рисунок 11 - Морфологическое строение плодов *Rosa platyacantha* Schrenk.
Анатомо-диагностические признаки сырья шиповника широкошипового
(*Rosa platyacantha* Schrenk.)

Проводящие пучки коллатеральные, закрытые, располагаются в центре листовой пластинки. Проводящие пучки имеют тонкую обкладку, образованную из склеренхимных клеток. Строение листовой пластинки характеризуется выраженностью ксероморфных черт строения у растений. Биометрические данные листовой пластинки приведены в таблице 6 [165].

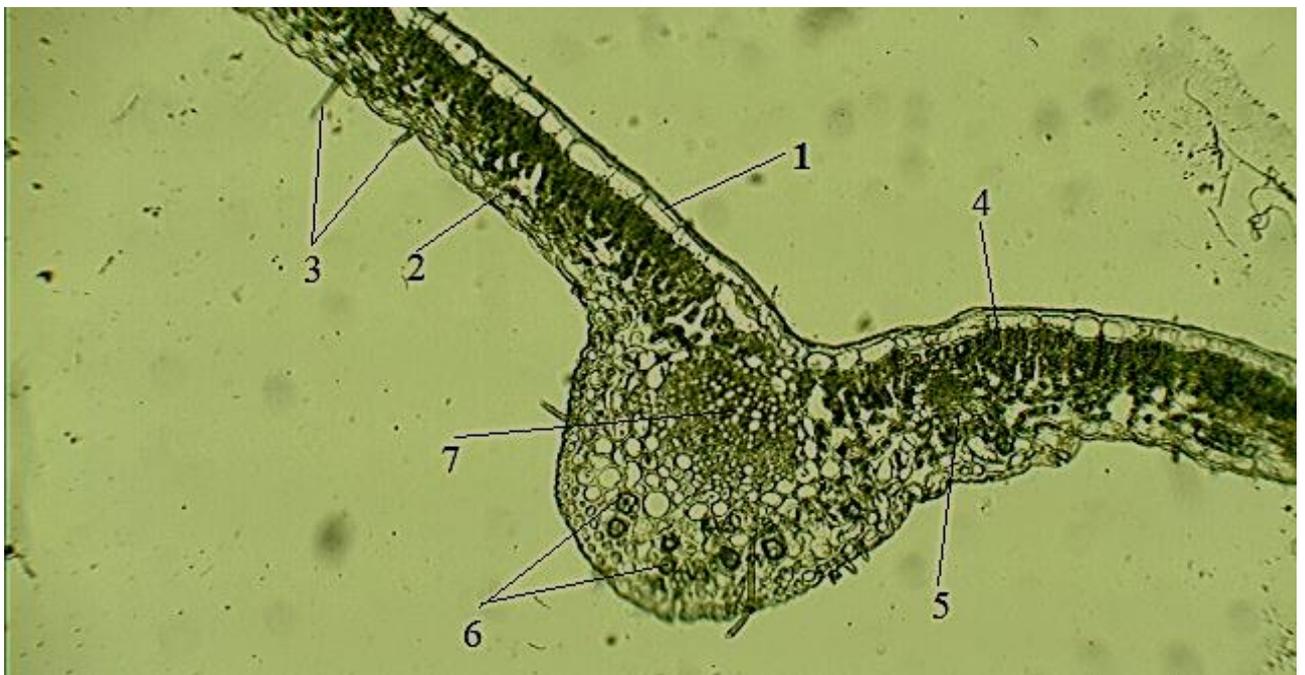


Рисунок 12 - Анатомическое строение листовой пластинки (поперечный срез)
R. platyacantha: 1 верхний эпидермис, 2 – нижний эпидермис, 3- простые
волоски, 4-столбчатый мезофилл, 5- губчатый мезофилл, 6 – идиобласты, 7-
проводящий пучок, 8 – склеренхимная обкладка проводящего пучка

Таблица 6 – Биометрические показатели листовой пластинки *Rosa platyacantha*

Толщина клеток нижнего эпидермиса, мкм	Толщина клеток верхнего эпидермиса, мкм	Толщина столбчатого мезофила, мкм	Толщина губчатого мезофила, мкм	Толщина листовой пластинки, мкм	Площадь проводящих пучков, $\times 10^{-3} \text{мм}^2$
3,31±0,13	3,60±0,10	34,42±0,32	34,64±0,29	75,347±0,53	107,45±0,63
5,60±0,21	7,22±0,18	36,98±0,41	34,71±0,32	84,423±0,45	
3,44±0,18	4,73±0,22	40,17±0,38	41,87±0,47	90,296±0,61	
4,36±0,10	5,10±0,19	41,35±0,53	39,63±0,17	90,379±0,58	
4,58±0,24	6,49±0,20	38,70±0,18	40,13±0,21	89,880±0,64	
4,26±0,15	5,43±0,18	38,32±0,36	38,14±0,29	86,10±0,56	

Основываясь на результатах таблицы 6 можно отметить, что средняя толщина клеток верхнего эпидермиса ($5,43 \pm 0,18$) мкм больше, чем толщина клеток нижнего эпидермиса ($4,26 \pm 0,15$) мкм, что связано с наличием более уплотненных на поверхности клеток верхней части листа. Толщина столбчатого ($38,32 \pm 0,36$) мкм и губчатого ($38,14 \pm 0,29$) мкм мезофилла практически одинаковы [165].

Поперечный срез стебля *R. platyacantha* имеет – округлую форму с ребристой поверхностью. Снаружи стебель покрыт кожей с кутикулой. Клетки кожицы округло-продолговатые с утолщенными стенками. Под кутикулой залегает один ряд более крупных клеток эпидермиса, за которыми следуют группами колленхимные клетки. Под ними располагается основная паренхима первичной коры, состоящая из 4-5 рядов рыхло расположенных изодиаметрических клеток. Клетки основной паренхимы – более крупные, округло-продолговатой или овальной формы со слегка утолщенными стенками. Нижний ряд клеток, примыкает к лубяным волокнам, которые расположены группами над участками флоэмы, вглубь которой располагается слой камбиальных клеток, за которым следуют сосуды ксилемы. Завершает проводящие пучки внутренняя флоэма, которая представлена сплошным слоем клеток под проводящими пучками центрального цилиндра [165].

Следует отметить, что основную часть центрального цилиндра занимают частично слившиеся сосудисто-волокнистые пучки коллатерального типа. Между вторичной флоэмой и вторичной ксилемой видна прослойка камбия. Вторичная флоэма на продольных срезах представлена ситовидными трубками и тонкостенной лубяной паренхимой. Вторичная ксилема состоит из сетчатых сосудов, трахеид с окаймленными порами и древесных волокон с простыми порами. Сосуды первичной ксилемы, имеют кольчатые и спиральные утолщения стенок. К основным биометрическим показателям стебля относятся: толщина первичной коры, диаметр центрального цилиндра и площадь ксилемных сосудов, биометрические показатели которых представлены в таблице 7. В толще центрального цилиндра, отмечаются клетки сердцевинки с расположенными среди них идиобластами (рисунок 13).

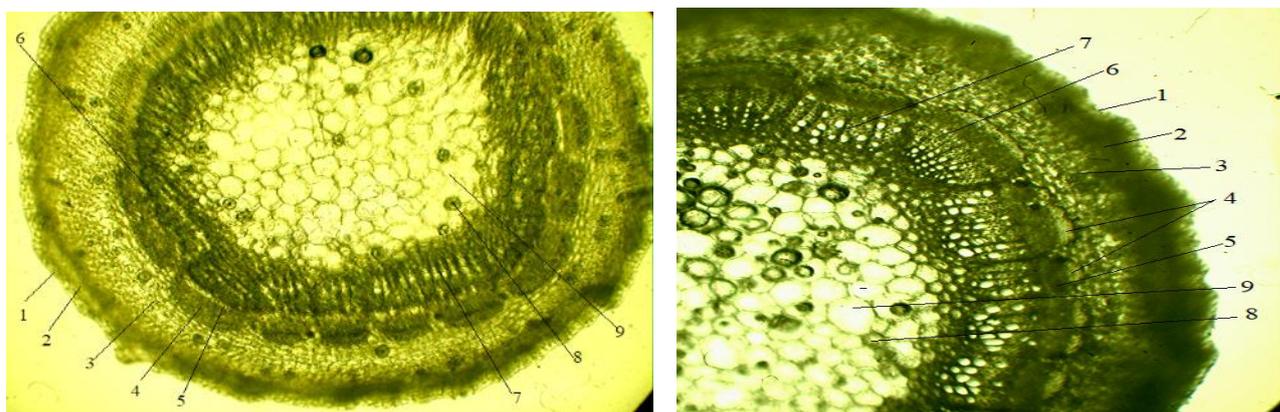


Рисунок 13 - Анатомическое строение стебля *R. platyacantha*: 1 – эпидермис, 2- колленхима, 3- паренхима первичной коры, 4- группа лубяных волокон, 5- флоэма, 6- камбий, 7 – ксилема, 8- идиобласты (секреторные клетки) с кристаллами оксалата кальция, 9- клетки сердцевины (ув. 140)

Биометрические данные стебля отмечены в таблице 7 [165].

Таблица 7 – Биометрические данные стебля *Rosa platyacantha*

Толщина эпидермиса, мкм	Толщина первичной коры, мкм	Диаметр центрального цилиндра, мкм	Толщина склеренхимной обкладки, мкм
5,40±0,26	31,554±3,26	247.098±3,265	14,41±0,85
5,43±0,16	38,893±2,24		19,82±0,69
6,11±0,10	35,261±3,01		16,30±0,89
4,98±0,22	30,632±3,12		17,78±0,51
5,70±0,31	31,087±2,65		16,05±0,64
5,52±0,21	33,41±2,86		16,87±0,72

Установлены морфологические особенности листьев, цветков, плодов и стебля, а также анатомические признаки листьев и стебля шиповника широкошипового. Полученные результаты необходимы для оформления раздела «Идентификация» в рамках подтверждения качества растительного сырья [165].

3.5 Изучение фармацевтико-технологических характеристик сырья шиповника широкошипового

Для обоснования выбора оптимального способа экстрагирования целевой группы БАВ из ЛРС необходимо изучить технологические параметры, такие как удельная масса, объемная масса, насыпная масса, пористость, порозность, свободный объем слоя сырья, коэффициент поглощения экстрагента, на выход суммы экстрактивных веществ и эффективность технологического процесса [33-35, 130] и установить их влияние на процесс экстракции. Исследования проводили согласно методикам, описанными в главе 2.

Результаты определения технологических параметров плодов *Rosa platyacantha* представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Технологические параметры плодов *Rosa platyacantha*

Технологический параметр	Значение параметра в зависимости от размер измельчения сырья, мм (n=5)			
	0,5-1,0	1,0-1,5	1,5-3,0	3,0-5,0
Удельная масса, г/см ³	1,57±0,01	1,55±0,02	1,43±0,03	1,26±0,04
Объемная масса, г/см ³	0,91±0,02	0,87±0,01	0,76±0,02	0,65±0,03
Насыпная масса, г/см ³	0,59±0,01	0,57±0,02	0,46±0,01	0,42±0,01
Пористость, г/см ³	0,41±0,01	0,39±0,02	0,35±0,01	0,32±0,01
Порозность, г/см ³	0,31±0,01	0,28±0,01	0,26±0,01	0,25±0,01
Свободный объем слоя сырья, г/см ³	0,57±0,01	0,54±0,01	0,52±0,01	0,52±0,01
Коэффициент поглощения экстрагента:				
Вода очищенная	3,74±0,01	3,56±0,01	3,47±0,02	3,23±0,02
Спирт этиловый 30 %	2,37±0,01	2,48±0,15	2,64±0,01	2,75±0,01
Спирт этиловый 50 %	2,29±0,02	2,32±0,10	2,49±0,02	2,57±0,02
Спирт этиловый 70 %	2,05±0,01	2,22±0,02	2,28±0,01	2,39±0,01
Спирт этиловый 96 %	1,77±0,02	2,12±0,01	2,19±0,02	2,22±0,02
Выход экстрактивных веществ, %:				
Вода очищенная	63,20±1,02	63,00±1,80	65,08±1,56	57,38±1,08
Спирт этиловый 30 %	58,76±1,05	62,17±1,15	58,10±1,80	55,12±1,02
Спирт этиловый 50 %	55,34±1,03	57,03±1,02	53,65±1,08	55,04±1,50
Спирт этиловый 70 %	52,57±1,04	53,26±1,01	53,04±1,02	50,28±1,56
Спирт этиловый 96 %	36,22±1,02	36,26±1,02	38,21±3,01	35,01±1,01

Результаты определения технологических параметров цветков (бутонов) *Rosa platyacantha* представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Технологические параметры цветков (бутонов) *Rosa platyacantha*

Технологический параметр	Значение параметра в зависимости от размер измельчения сырья, мм (n=5)			
	0,5-1,0	1,0-1,5	1,5-3,0	3,0-5,0
Удельная масса, г/см ³	1,63±0,01	1,52±0,02	1,43±0,07	1,23±0,07
Объемная масса, г/см ³	0,97±0,02	0,89±0,03	0,80±0,04	0,69±0,04
Насыпная масса, г/см ³	0,61±0,01	0,55±0,02	0,48±0,02	0,45±0,02
Пористость, г/см ³	0,41±0,01	0,41±0,01	0,44±0,01	0,44±0,01
Порозность, г/см ³	0,37±0,01	0,38±0,01	0,40±0,01	0,35±0,01
Свободный объем слоя сырья, г/см ³	0,54±0,01	0,55±0,01	0,54±0,01	0,52±0,01
Коэффициент поглощения экстрагента:				
Вода очищенная	3,0±0,02	3,30±0,01	3,60±0,02	3,60±0,02
Спирт этиловый 30 %	2,30±0,01	2,45±0,15	2,65±0,01	2,75±0,01
Спирт этиловый 50 %	2,30±0,02	2,35±0,1	2,50±0,02	2,55±0,02
Спирт этиловый 70 %	2,0±0,01	2,02±0,01	2,20±0,01	2,34±0,01
Спирт этиловый 96 %	1,73±0,02	2,00±0,02	2,10±0,02	2,14±0,02
Выход экстрактивных веществ, %:				
Вода очищенная	54,44±1,03	64,13±1,15	64,28±1,56	59,04±1,96
Спирт этиловый 30 %	50,50±1,04	63,24±1,80	59,14±1,96	54,04±1,02
Спирт этиловый 50 %	49,76±1,05	59,03±1,02	55,78±1,08	49,28±1,56
Спирт этиловый 70 %	45,26±1,02	54,26±1,01	53,04±1,02	48,78±1,08
Спирт этиловый 96 %	34,02±1,02	37,26±1,02	38,01±3,01	33,01±1,01

Полученные результаты позволили определить оптимальную концентрацию экстрагента и степень измельченности сырья. Исходя из данных, приведенных в таблицах 8, 9, максимальный выход экстрактивных веществ

наблюдается при использовании в качестве растворителя воды очищенной, однако данный растворитель не отличается избирательной экстракцией целевых фенольных соединений, поэтому в качестве экстрагента рекомендовано использовать спирт этиловый от 50 до 70 %, при степени измельченности сырья (1,0-1,5) мм для различных частей растения *Rosa platyacantha*.

3.6 Химическое изучение шиповника широкошипового как природного источника биологически активных соединений косметического назначения

Фитохимический анализ плодов, цветков (бутонов), стеблей и листьев *R. platyacantha* проведен впервые на базе фитохимической лаборатории кафедры фармакогнозии с курсом лекарственных растений Медицинского университета (г. Люблин, Польша) [62].

Методология проведения испытания и идентификация биологически активных веществ в объектах проведена в соответствии с методикой, приведенной в главе 2.

Экстракты R1-R5 подвергали анализу ВЭЖХ/ESI-QTOF-MS. Идентифицированные соединения представлены в таблице 10. Хроматограммы, записанные в режиме полного ионного тока, представлены на рисунке 14.

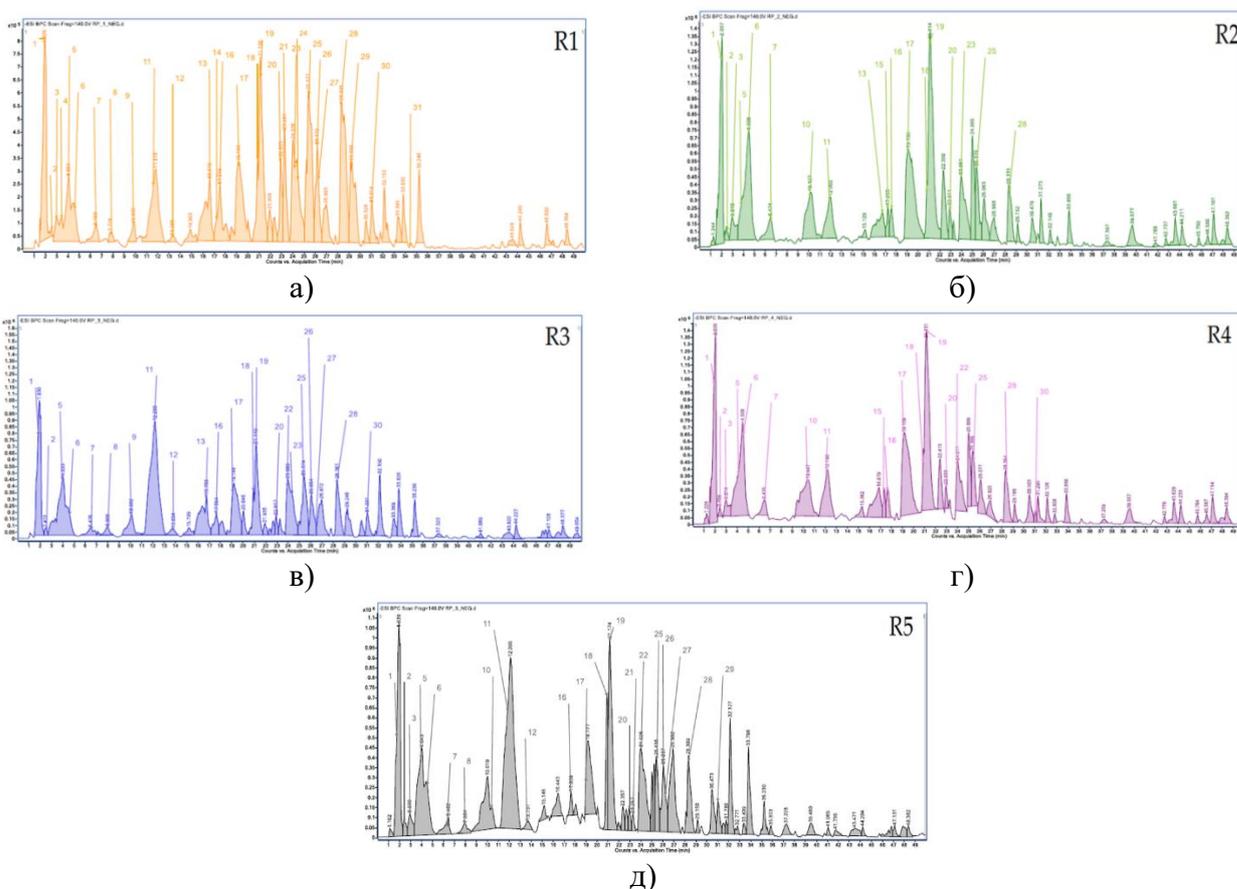


Рисунок 14 – Хроматограмма ТИС, снятая в режимах отрицательной ионизации для экстрактов *R. platyacantha* R1- R5: а), б), в), г), д)

Содержание отдельных соединений, идентифицированных по библиотеке масс-спектров, приведено в таблице 10. В зависимости от площади пика (без оценки отклика детектора) мы ранжировали все идентифицированные соединения на высокое (+++), умеренное (++) или низкое (+) содержание.

Таблица 10 – Характеристика соединений, идентифицированных в экстрактах R1-R5 *R. platyacantha*

№	Время удерживания	Наименование соединения	Формула	Молекулярный ион [МН]	Ионы фрагментации	R1	R2	R3	R4	R5
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	1.920	Хинная кислота	$C_7H_{12}O_6$	191.0581	173.0438; 127.0426; 109.0287	+++	+++	+++	++	+++
2	2.507	Лимонная кислота	$C_6H_8O_7$	191.0362	173.0119; 111.0086	+	+	+	+	+
3	2,955	Изомер глюкозида галловой кислоты	$C_{13}H_{16}O_{10}$	331.0683	271.0432; 169.0143; 125.0230	+	+	-	+	+
4	3.396	Гомоизолимонная кислота	$C_7H_{10}O_7$	205.0373	173.0207; 155.0111; 111.0145	+	-	-	-	-
5	4.092	Галловая кислота	$C_7H_6O_5$	169.0147	125.0258; 107.0141	+	+	++	+	++
6	4.530	Теогаллин	$C_{14}H_{16}O_{10}$	343.0685	191.0497; 127.0389	+	+++	+	+++	+
7	6.495	Изомер глюкозида галловой кислоты	$C_{13}H_{16}O_{10}$	331.0659	169.0139; 125.0222	+	+	+	+	+
8	7.826	Производное галловой кислоты	$C_{23}H_{19}O_{18}$	581.0449	313.0490; 169.0104	+	-	+	-	+
9	9.877	Изомер метоксигаллового глюкозида	$C_{14}H_{18}O_{10}$	345.0820	183.0275; 124.0151	+	-	+	-	-
10	10.127	Хлорогеновая кислота	$C_{16}H_{18}O_9$	353.0867	191.0373; 135.0308; 109.0238	-	+	-	++	++
11	11.639	Метоксигалловый изомер	$C_8H_{10}O_6$	183.0453	168.0215; 124.0238	++	+	+++	++	+++
12	13.378	Производное эллаговой кислоты	$C_{34}H_{26}O_{22}$	783.0488	300,9905; 275.0111; 249.0302	+	-	+	-	+
13	16.619	Производное эллаготанина	$C_{30}H_{24}O_{25}$	785.0836	300,9934; 275.0111; 249.0375; 169.0107	+	+	+	-	-
14	17.214	Производное эллаготанина	$C_{34}H_{26}O_{22}$	785.0836	300,9981; 275.0185; 249.0428; 162.0121; 125.0163	+	-	-	-	-

Продолжение таблицы 10

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
15	17.255	Криптохлороген	$C_{16}H_{18}O_9$	353.0496	191.0380; 179.0113; 173.0244; 135.0268	+	+	-	+	-
16	17.559	Стриктинин	$C_{27}H_{22}O_{18}$	633.0723	300,9669; 247,9903; 249.0121; 168,9972; 125.0082	-	+	+	+	+
17	19.218	Бревифолин карбоновая кислота	$C_{13}H_8O_8$	291.0133	247.0116; 205.0041	++	++	+	+++	+
18	20.860	Бревифолина карбоксилат	$C_{12}H_7O_6$	247.0235	201.0169; 190.0258; 173.0207; 145.0278; 135.0421	+	+	+	+	+
19	21.130	Метилбревифолинкарбоксилат	$C_{14}H_{10}O_8$	305.0290	273,0069; 245.0075; 217.0119; 189.0166; 161.0237; 145.0269; 133.0273; 117.0349	+++	++	++	+++	++
20	23.021	Изомер галлиоглюкозида кверцетина	$C_{28}H_{24}O_{16}$	615.1014	463.0872; 300.0281; 271.0297; 255.0269; 169.0140; 151.0020; 124.0151; 107.0091	+	+	+	+	+
21	23.281	Изомер галлиоглюкозида кверцетина	$C_{28}H_{24}O_{16}$	615.1014	463.0900; 300.0276; 271.0283; 255.0223; 169.0140; 150,9999; 124.0139	+	-	-	-	+
22	23.951	Глюкозид эллаговой кислоты	$C_{20}H_{16}O_{13}$	463.0584	300,9994; 226,9924; 200.0078; 173.0221; 145.0286; 117.0374	-	-	++	+	++
23	23.997	Кверцетин 3-О глюкозид	$C_{21}H_{20}O_{12}$	463.0896	300.0254; 271.0243; 255.0273; 179.0005; 151.0029; 135.0105; 108.0183	+	+	+	-	-
24	24.351	Эллаговая кислота	$C_{14}H_6O_8$	301.0003	283,9966; 245,0068; 201.0123; 173.0243; 145.0273; 117.0332	+	-	-	-	-

Продолжение таблицы 10

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
25	25.490	Кверцетин глюкуронид	$C_{21}H_{18}O_{13}$	477.0700	301.0350; 255.0315; 178,9994; 151.0048; 107.0153	+++	+	+	+	+
26	26.172	Дигаллиоилглюкозид	$C_{22}H_{12}O_{13}$	483.0237	301.0079; 285.0134; 270,9967; 228.0068; 173.0232; 144.0312; 117.0321	+	-	+	-	+
27	26.326	Кверцетин 7-О-глюкозид	$C_{21}H_{20}O_{12}$	463.0896	300.0280; 257.0421; 179.0005; 151.0045; 107.0183	+	-	+	-	+
28	28.380	Изомер галлиоглюкозида кверцетина	$C_{28}H_{24}O_{16}$	615.1014	301.0386; 255.0328; 179.0003; 169.0139; 151.0065; 125.0231	+++	+	+	+	+
29	29.197	Рутин	$C_{27}H_{30}O_{16}$	609.1278	463.0905; 300.0289; 271.0273; 255.0265; 179.0031; 151.0050; 107.0139	++	-	-	-	+
30	31.014	Кемпферола рутинозид	$C_{27}H_{30}O_{15}$	593.1105	285.0352; 255.0270; 227.0305; 150,9958; 145.0285; 119.0489	+	-	+	+	-
31	34.432	Кемпферол	$C_{15}H_{10}O_6$	285.0388	229.0512; 150,9980; 107.0111	+	-	-	-	-

Хроматографический анализ экстрактов, полученных из разных частей *R. platyacantha* показал, что наиболее характерными соединениями являются хинная кислота, изомер метоксигалловой кислоты и метилбревифолинкарбоксилат. Другие производные галловой кислоты, как и сама кислота-предшественник, являются основными соединениями всех полученных экстрактов. При этом изомер метоксигалловой кислоты накапливался в максимальном количестве в экстрактах R3 и R5. Содержание хинной кислоты и метилбревифолинкарбоксилата было сопоставимо в экстрактах R1, R2, R4 и сравнительно ниже в экстракте R3. В публикациях [166, 167] сообщалось о наличии гидролизуемых дубильных веществ (галлотанинов и эллаготанинов) в плодах *R. platyacantha* и метанольном экстракте, полученном из этого растительного сырья. Результаты текущих

исследований подтверждают наличие обеих кислот и их производных в экстрактах, полученных из других частей *R. platyacantha*.

В то время как хинная и эллаговая кислоты и их производные представляют собой соединения, обычно идентифицируемые в экстрактах различных видов *Rosa* sp. [166-170], присутствие производных бревифолина у видов рода *Rosa* нами было установлено впервые. Известно, что данное соединение встречается в гранате, апельсинах и видах *Zanthoxylum* [171]. Фармакологический профиль бревифолина, как сообщается [172], аналогичен эллаговой кислоте. С химической точки зрения эллагитанины также могут подвергаться окислению до соединений, содержащих дегидрогексагидроксибензольную группу, что также сопровождается присутствием бревифолинкарбоновой кислоты [173]. Это соединение было обнаружено также во всех экстрактах, полученных из *R. Platyacantha*.

Среди других характерных компонентов следует отметить наличие производных хлорогеновой кислоты, а также флавоноидов, относящихся к флавонолам, особенно производным кверцетина. Эти соединения, известные своей выраженной антиоксидантной активностью, ранее были идентифицированы в экстрактах других видов *шиповника* [166-168, 174]. Присутствие хинной кислоты, кверцетина и галловой кислоты, а также их производных в экстрактах *R. platyacantha* обуславливает их значительную антиоксидантную активность [175].

Фракционирование экстракта R3 и хроматографический анализ фракций

Экстракт R3 характеризовался максимальным накоплением БАВ и в фармакологическом эксперименте проявлял наиболее выраженные антиоксидантные и антимиеланомные свойства, а также демонстрировал исключительной способностью ингибировать как моно-, так и дифенолазную активность тирозиназы. По этой причине экстракт R3 был выбран для фракционирования и получения индивидуальных соединений, которые обуславливают вышеуказанные виды активности. В результате фракционного разделения было получено 9 фракций (А-И). Фракции А и В были исключены из дальнейшего анализа, так как содержали следовые количества соединений и не растворялись в ДМСО. Результаты фракций С-И представлены в таблице 11. Наиболее распространенными соединениями во всех фракциях были галловая кислота и ее производные. Фракции Е-И также содержали производные кверцетина и бревифолина, тогда как во фракциях С и D эти соединения отсутствовали. В таблице 11 относительное содержание идентифицированных соединений было указано как высокое (+++), умеренное (++) и низкое (+) в зависимости от площади пики на соответствующих хроматограммах (рисунках 15).

Таблица 11 - Химический состав фракций С-I, полученных из экстракта R3

№	Время удерживания	Наименование соединения	Формула	С	D	E	F	G	H	I
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	1.920	Хинная кислота	$C_7H_{12}O_6$	-	-	-	-	+	+	+
2	2.507	Лимонная кислота	$C_6H_8O_7$	-	-	-	-	-	-	-
3	2.955	Изомер глюкозида галловой кислоты	$C_{13}H_{16}O_{10}$	-	-	-	+	+	-	-
4	3.396	Гомоизолимонная кислота	$C_7H_{10}O_7$	-	-	-	-	+	-	-
5	4.092	Галловая кислота	$C_7H_6O_5$	-	+++	++	+	+	+	+
6	4.530	Теогаллин	$C_{14}H_{16}O_{10}$	-	-	-	-	+	+	+
7	6.495	Изомер глюкозида галловой кислоты	$C_{13}H_{16}O_{10}$	-	-	+	+	-	-	-
8	7.826	Производное галловой кислоты	$C_{23}H_{19}O_{18}$	-	-	-	+	-	-	-
9	9.877	Изомер глюкозида метоксигалловой кислоты	$C_{14}H_{18}O_{10}$	-	-	++	+	-	-	-
10	10.127	Хлорогеновая кислота	$C_{16}H_{18}O_9$	-	-	-	+	-	-	-
11	11.639	Изомер метоксигалловой кислоты	$C_8H_{10}O_6$	+++	+++	++	-	+	+	+
12	13.378	Производное эллаговой кислоты	$C_{34}H_{26}O_{22}$	-	-	+	+	-	-	-
13	16.619	Производное эллаготанина	$C_{30}H_{24}O_{25}$	-	-	+	-	-	-	-
14	17.214	Производное эллаготаннина	$C_{34}H_{26}O_{22}$	-	-	-	+	-	+	-
15	17.255	Криптохлороген	$C_{16}H_{18}O_9$	-	-	-	-	-	-	-
16	17.559	Стриктинин	$C_{27}H_{22}O_{18}$	-	-	-	+	-	-	-
17	19.218	Бревифолин карбоновая кислота	$C_{13}H_8O_8$	-	-	-	+	+	+	+
18	20.860	Бревифолина карбоксилат	$C_{12}H_7O_6$	-	-	+	-	+	+	+
19	21.130	Метилбревифолинкарбоксилат	$C_{14}H_{10}O_8$	-	-	+	+	+	+	+
20	23.021	Изомер галлоилглюкозида кверцетина	$C_{28}H_{24}O_{16}$	-	-	+	-	-	-	-
21	23.281	Изомер галлоилглюкозида кверцетина	$C_{28}H_{24}O_{16}$	-	-	+	-	-	-	-
22	23.951	Глюкозид эллаговой кислоты	$C_{20}H_{16}O_{13}$	-	-	-	-	-	-	-
23	23.997	Кверцетин 3-О глюкозид	$C_{21}H_{20}O_{12}$	-	-	+	+	+	+	+
24	24.351	Эллаговая кислота	$C_{14}H_6O_8$	-	-	-	-	-	-	-
25	25.490	Кверцетин глюкуронид	$C_{21}H_{18}O_{13}$	-	-	-	+	+	+	+
26	26.172	Дигаллоилглюкозид	$C_{22}H_{12}O_{13}$	-	-	+	-	-	-	-
27	26.326	Кверцетин 7-О-глюкозид	$C_{21}H_{20}O_{12}$	-	-	-	-	-	-	-
28	28.380	Изомер галлоилглюкозида кверцетина	$C_{28}H_{24}O_{16}$	-	-	+	+	+	-	+
29	29.197	Рутин	$C_{27}H_{30}O_{16}$	-	-	+	+	-	-	-
30	31.014	Кемпферола рутинозид	$C_{27}H_{30}O_{15}$	-	-	+	+	-	-	-
31	34.432	Кемпферол	$C_{15}H_{10}O_6$	-	-	-	-	-	-	-

Хроматограммы образцов представлены на рисунке 15.

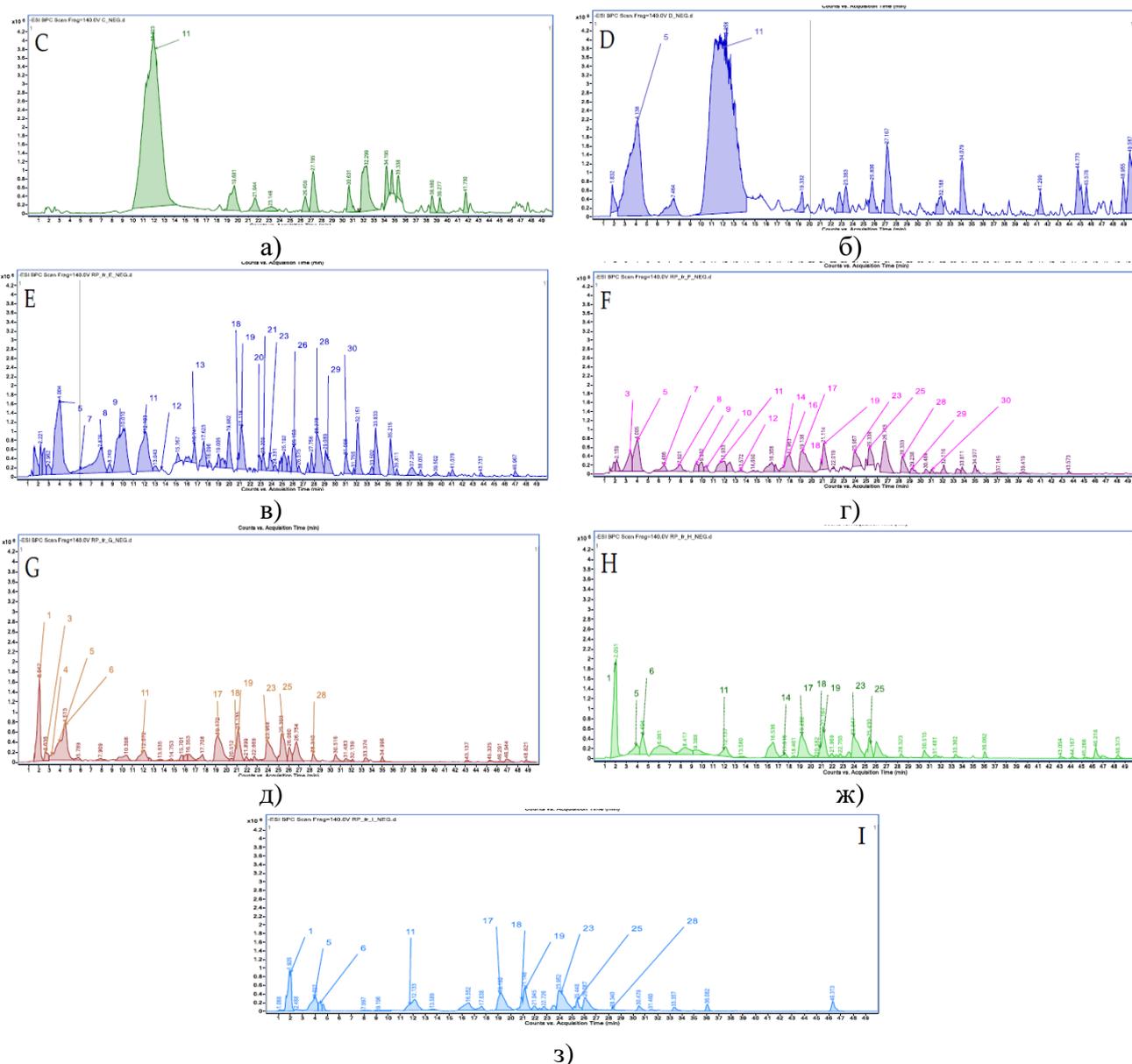


Рисунок 15 – Хроматограмма ТИС, записанная в режимах отрицательной ионизации для фракций, полученных из экстракта *R. platyacantha* R3: а), б), в), г), д), ж), з)

3.7 Стандартизация сырья шиповника широкошипового и установление критериев приемлемости показателей качества

Спецификация качества на ЛРС *R. platyacantha* (плоды, цветки, листья) включает: определение, идентификацию цельного и измельченного сырья (макроскопию, микроскопию), идентификацию БАВ методом ТСХ, посторонние примеси, потерю в массе при высушивании, общую золу, золу, нерастворимую в 10 % кислоте хлороводородной, микробиологическую чистоту, количественное определение, радионуклиды, тяжелые металлы, упаковка, маркировка и транспортирование [176]. Спецификации качества

представлены в Приложениях И1-И3 Утверждены разработанные спецификации на плоды, цветки и листья *R. platyacantha* на НПКАЛ ТОО «Fitoleum», применяемые методики успешно прошли апробацию и верификацию в ОКК предприятия (Приложение Ц).

ТСХ анализ бутонов, цветков, листьев и стеблей проводили по методике, приведенной в главе 2. В плодах шиповника методом ТСХ идентифицировали аскорбиновую кислоту. Результаты хроматографического изучения представлены в таблице 12 и на рисунке 16.

Таблица 12 – ТСХ-анализ извлечений из сырья (бутонов, цветков, стеблей, листьев) *R. platyacantha*

Исследуемый раствор / пятна	Окраска зон адсорбции	Значение Rf
Хлорогеновая кислота	Ярко-голубая	0,90
Кверцетин	Красно-коричневая	0,34
Кемпферол	Красно-коричневая	0,52
Лютеолин	Желтая	0,98
Рутин	Красно-коричневая	0,74
Извлечения (по данным ТСХ анализа)		
1 пятно	Красно-коричневая	0,34; 0,34; 0,34; 0,34
2 пятно	Ярко-оранжевая	0,52; -; 0,53; -
3 пятно	Ярко-оранжевая	0,76; -; 0,76; -
4 пятно	Ярко-голубая	-; 0,91; 0,90; 0,91

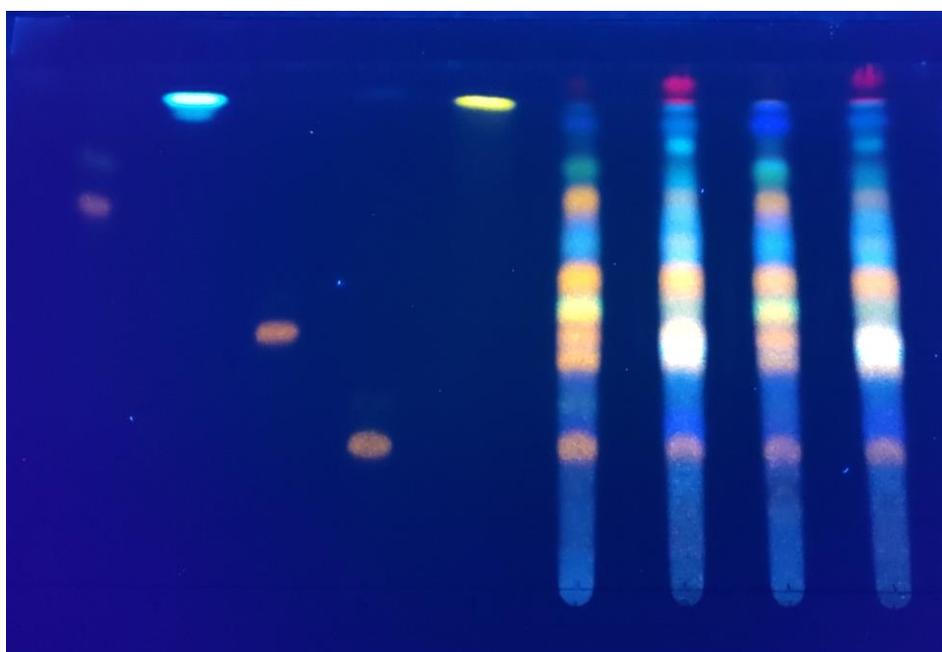


Рисунок 16 – Хроматограмма извлечений из сырья (бутонов, цветков, стеблей, листьев) *R. platyacantha*: 1 трек – извлечение бутонов; 2 трек – извлечение листьев; 3 трек – извлечение цветков; 4 трек – извлечение стеблей

Результаты ТСХ-анализа позволили идентифицировать в бутонах, цветках, стеблях и листьях *R. platyacantha* кверцетин. Рутин и кемпферол были идентифицированы в бутонах и цветках. Хлорогеновая кислота установлена во всех объектах, кроме бутонов. Кроме идентифицированных соединений в каждом изучаемом объекте было установлено наличие 10-15 пятен веществ (судя по окраске, фенольного (гидроксикоричные кислоты и флавоноидного характера, а также каротиноиды).

В плодах шиповника было идентифицировано наличие аскорбиновой кислоты в сравнении со СО аскорбиновой кислоты (SigmaAldrich) по значению показателя удерживания ($R_f=0,69$) и по окраске (белая зона адсорбции на розовом фоне).

В плодах шиповника устанавливали наличие аскорбиновой кислоты титриметрическим методом. Результаты приведены в таблице 13.

Таблица 13 – Результаты содержания аскорбиновой кислоты в плодах шиповника широкошипового

№ образца	Количественное содержание аскорбиновой кислоты в плодах шиповника широкошипового, %		
	01-ШШДП-2018	02-ШШДП-2018	03-ШШДП-2018
1.1	3,46	3,21	3,35
1.2	3,44	3,25	3,35
1.3	3,44	3,24	3,31
2.1	3,38	3,06	3,28
2.2	3,34	3,12	3,24
2.3	3,36	3,16	3,25
3.1	3,41	3,22	3,38
3.2	3,45	3,24	3,40
3.3	3,42	3,22	3,41
Среднее значение	3,41±0,04	3,19±0,06	3,33±0,06

Результаты анализа демонстрируют высокое содержание аскорбиновой кислоты в плодах шиповника в сравнении с сырьем других видов (нормирование по ГФ РФ для других видов – не менее 0,2 %). Поэтому, плоды *R. platyacantha* можно отнести к высоковитаминному сырью и, как следствие, секции *Cinnamomea*.

В цветках/бутонах и листьях определяли содержание суммы флавоноидов в пересчете на кверцетин, так как данный флавоноид был идентифицирован во всех объектах методом ВЭЖХ и ТСХ. Результаты количественного содержания суммы флавоноидов в сырье *R. platyacantha* представлены в таблицах 14 и 15.

Таблица 14 – Результаты содержания суммы флавоноидов в цветках/бутонах шиповника широкошипового

№ образца	Количественное содержание флавоноидов в пересчете на кверцетин в цветках/бутонах шиповника широкошипового, %		
	01-ШШДЦ-2019	02-ШШДЦ-2019	03-ШШДЦ-2019
1.1	2,15	2,21	2,25
1.2	2,11	2,24	2,17
1.3	2,14	2,22	2,21
2.1	2,13	2,23	2,19
2.2	2,17	2,24	2,24
2.3	2,18	2,28	2,23
3.1	2,16	2,19	2,19
3.2	2,15	2,23	2,17
3.3	2,12	2,24	2,08
Среднее значене	2,15±0,02	2,23±0,02	2,19±0,05

Таблица 15 – Результаты содержания суммы флавоноидов в листьях шиповника широкошипового

№ образца	Количественное содержание флавоноидов в пересчете на кверцетин в листьях шиповника широкошипового, %		
	01-ШШДЛ-2019	02-ШШДЛ-2019	03-ШШДЛ-2019
1.1	1,31	1,22	1,48
1.2	1,34	1,22	1,45
1.3	1,30	1,22	1,47
2.1	1,38	1,33	1,38
2.2	1,32	1,38	1,42
2.3	1,35	1,35	1,40
3.1	1,29	1,26	1,36
3.2	1,33	1,29	1,41
3.3	1,36	1,31	1,37
Среднее значене	1,33±0,03	1,29±0,06	1,42±0,04

Результаты количественного определения флавоноидов говорят о значительном накоплении данной группы БАВ в сырье шиповника, причем цветки и бутоны максимально накапливают эту группу БАВ, что является, с одной стороны, выбором флавоноидов как группы БАВ для стандартизации данного сырья, а с другой дает прогностическую оценку значительной антиоксидантной активности.

3.8 Исследование стабильности и установление сроков хранения сырья шиповника широкошипового

Испытания стабильности и установление сроков годности плодов, листьев и цветков *R. platyacantha* проводили согласно национальным требованиям в течение 24 месяцев в условиях долгосрочных испытаний стабильности [152, 177-181].

Спецификация стабильности включает следующие показатели качества: описание, идентификация (БАВ), посторонние примеси, потеря массы при высушивании, количественное определение и микробиологическая чистота. Условия долгосрочных испытаний стабильности: (25 ± 2) °С и влажность (60 ± 5) %. Периодичность контроля исследуемого сырья в соответствии со спецификацией составляет: 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 мес, при этом микробиологическую чистоту контролируют каждые 6 мес.

В качестве упаковки при долгосрочных испытаниях стабильности использованы трехслойные мешки из крафт-бумаги (в соответствии с ГОСТ 2228-81). Для испытаний стабильности заложено по три серии каждого сырья (плоды, цветки и листья) *R. platyacantha* (таблица 16).

Таблица 16 – План проведения долгосрочных исследований стабильности

Наименование ЛРС	Номер серии	Время сбора	Периодичность исследования, мес
Плоды <i>R. platyacantha</i>	01-ШШДП-2018	Август-сентябрь 2018 г.	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
	02-ШШДП-2018	Август-сентябрь 2018 г.	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
	03-ШШДП-2018	Август-сентябрь 2018 г.	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
Цветы (бутоны) <i>R. Platyacantha</i>	01-ШШЦ-2019	Май 2019 г.	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
	02-ШШЦ-2019	Май 2019 г.	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
	03-ШШЦ-2019	Май 2019 г.	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
Листья <i>R. platyacantha</i>	01-ШШЛ-2019	Май 2019 г.	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
	02-ШШЛ-2019	Май 2019 г.	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
	03-ШШЛ-2019	Май 2019 г.	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24

Результаты исследования стабильности ЛРС плодов, листьев, цветков (бутонов) *R. platyacantha* представлены в Приложениях Ш1-Ш3.

За период исследований долгосрочных испытаний стабильности (24 месяца) качественные и количественные параметры, микробиологическая чистота находились в пределах установленных норм (рисунки 17, 18). Значительных изменений контролируемых параметров качества не наблюдалось. Полученные результаты долгосрочных испытаний стабильности сырья (плоды, цветки и листья) *R. platyacantha* позволяют установить срок хранения 24 мес при температуре не выше 25°С и относительной влажности не выше 60%.

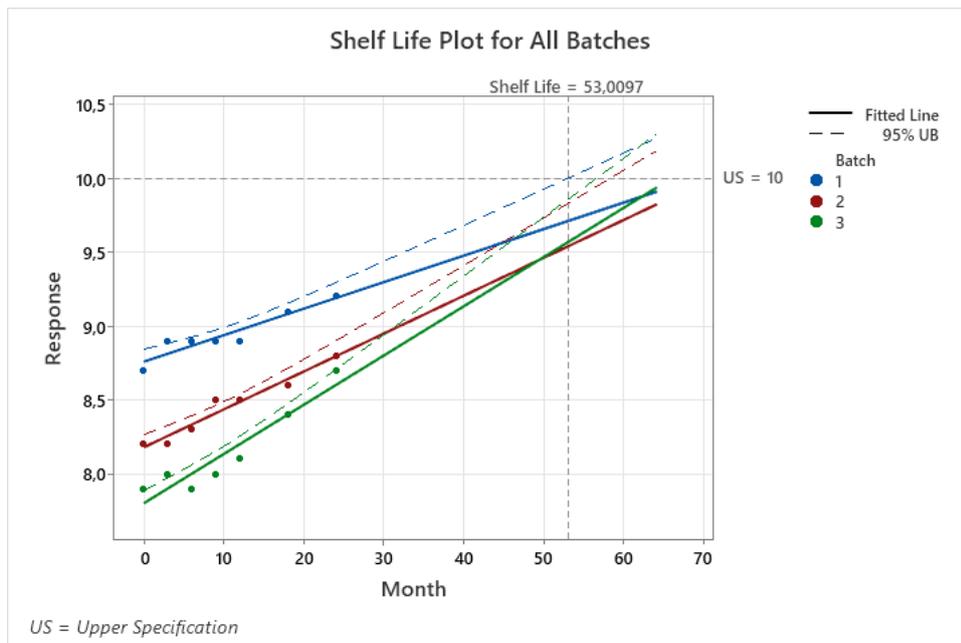


Рисунок 17 - Кинетическая кривая зависимости показателя потеря в массе при высушивании от времени хранения в плодах *R. platyacantha*

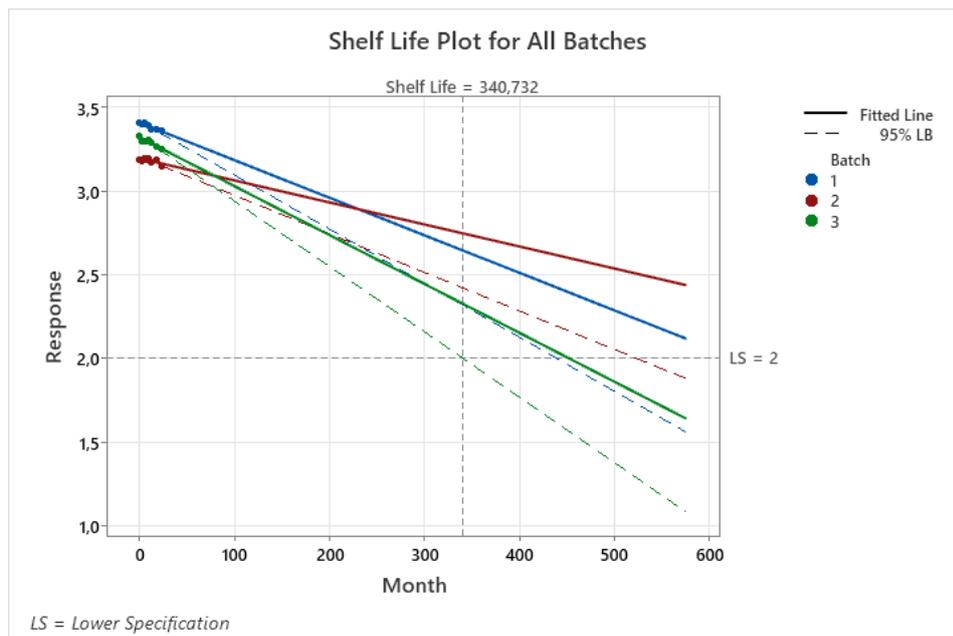


Рисунок 18 – Кинетическая кривая зависимости показателя количественное содержание витамина С во времени хранения в плодах *R. Platyacantha*

Выводы

В соответствии с ГОСТ 32048-2020 «Продукция парфюмерно-косметическая. Термины и определения» понятие «парфюмерно-косметическая продукция» соответствует термину «косметика». Экономическая деятельность, связанная с производством, потреблением, внешней и внутренней торговлей ПКП в Республике Казахстан определена в рамках единого понятия «парфюмерно-косметическая продукция». Соответственно, макроэкономические показатели рынка косметической продукции в Республике Казахстан определяются совместно с парфюмерной продукцией.

Внутренний рынок ПКП в Казахстане в натуральном выражении с 2016 года показывает устойчивую тенденцию к стабилизации, в среднем составляя 73,1 тыс. тонн. Исключением является 2021 год, в котором макроэкономическое влияние глобальной пандемии COVID-19 было максимальным. В 2021 году объем производства ПКП в Казахстане достиг 6,7 тыс. тонн, что более чем в 2 раза превышает показатель 2016 года. Максимальный прирост производства пришелся на допандемийный 2019 год, прирост в котором составил 66 % к аналогичному периоду прошлого года. Внутреннее производство занимало лишь в среднем не более 5 % от его объема. К 2021 году процентное соотношение ПКП, произведенной в Казахстане, к общему объему рынка достигло «рекордных» 9 %, что указывает на преобладающее (91 %) присутствие импортной продукции. Таким образом, рынок Казахстана в данном сегменте в существенной степени является импортозависимым.

Разработана интегрированная концепция производства полного цикла производства косметической продукции в соответствии с требованиями международных стандартов надлежащих практик (GACP, GMP, GSP), а также Технического Регламента Таможенного союза (ТС ТР 009/2011), Государственного стандарта (СТ РК 1076-2002) и Санитарных правил Республики Казахстан. Таким образом, процесс производства полного цикла косметической продукции на основе растительных фармацевтических субстанций из шиповника широкошипового состоит из последовательных этапов, основными из которых являются: заготовка и стандартизация сырья, получение стандартизированных растительных фармацевтических субстанций, оценка безопасности, создание косметического средства, трансфер технологии, оценка соответствия готовой продукции и ТЭО.

На основании морфологических особенностей и динамики накопления биологически активных веществ в сырье *Rosa platyacantha* Schrenk. разработаны лабораторные и опытно-промышленные регламенты по сбору, переработке и хранению плодов, цветков и листьев *Rosa platyacantha* Schrenk. Разработка надлежащей технологии сбора и переработки сырья, установление оптимальных условий его хранения проведено в рамках GACP.

Определены макроскопические и микроскопические диагностические признаки каждого вида сырья (плоды, цветки/бутоны, листья) из шиповника широкошипового (*Rosa platyacantha* Schrenk.).

Фармако-технологическое исследование сырья *Rosa platyacantha* Schrenk. позволили определить оптимальную концентрацию экстрагента и степень измельченности сырья для проведения экстракции. Максимальный выход экстрактивных веществ получен с этиловым спиртом в диапазоне концентраций (30-50) % при измельченности сырья (1,0-1,5) мм.

Фитохимический анализ плодов, цветков/бутонов и листьев *Rosa platyacantha* Schrenk., проведенный с применением системы ВЭЖХ/ESI-QTOF-MS в режиме отрицательной ионизации с использованием масс-спектрометра на базе лаборатории кафедры фармакогнозии с курсом лекарственных растений Медицинского университета (г. Люблин, Польша), показал наличие 31 соединения. При хроматографическом анализе экстрактов (R1 – цветы, R2 – листья, R3 – бутоны, R4 – листья со стеблями, R5 – цветы без лепестков), полученных из разных частей *Rosa Platyacantha* Schrenk., установлено, что наиболее характерными соединениями являются хинная кислота, изомер метоксигалловой кислоты и метилбревифолинкарбоксилат. Наибольшее содержание изомера метоксигалловой кислоты обнаружено в экстрактах R3 и R5. Содержание хинной кислоты и метилбревифолинкарбоксилата сопоставимо в экстрактах R1, R2, R4 и сравнительно ниже в экстракте R3. Обнаружено присутствие гидролизуемых дубильных веществ (галлотанинов и эллагитанинов) в плодах *Rosa platyacantha* Schrenk. В метанольном экстракте из всех перечисленных частей растений идентифицированы эллаговая и галловая кислоты. Впервые обнаружено присутствие производных бревифолина у вида *Rosa platyacantha* Schrenk. Среди других характерных компонентов установлено наличие производных галловой и хлорогеновой кислот, а также флавоноидов, обуславливающих значительную антиоксидантную активность экстрактов *Rosa platyacantha* Schrenk. Проведено фракционирование экстракта R3 и хроматографический анализ полученных фракций, для идентификации соединений, ответственных за антиоксидантную, антимиеланомную и ингибирующую активность в отношении тирозиназы. Во фракциях С-I наиболее распространенными соединениями были галловая кислота и ее производные. Во фракциях E-I содержались производные кверцетина и бревифолина, тогда как во фракциях С и D эти соединения отсутствовали.

Разработаны и утверждены на предприятии ТОО «Fitoleum» спецификации качества на лекарственное растительное сырье *Rosa platyacantha* Schrenk. (плоды, цветки/ бутоны, листья), которые включают идентификацию цельного и измельченного сырья (макроскопию, микроскопию), идентификацию биологически активных веществ (методом ТСХ), определение посторонних примесей, потери в массе при высушивании, общей золы, золы, нерастворимой в 10 % хлороводородной кислоте и микробиологической чистоты, количественное определение, определение радионуклидов и тяжелых металлов.

Исследования стабильности в режиме реального времени позволили установить для каждого вида сырья срок хранения в упаковке (трехслойные мешки из крафт-бумаги) 24 мес при температуре не более 25 °С и относительной влажности не более 60 %.

4 ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЭКСТРАКТОВ И ОЦЕНКА ИХ БЕЗОПАСНОСТИ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

4.1 Разработка технологии получения экстрактов из сырья шиповника широкошипового

Результаты изучения фармако-технологических критериев сырья *Rosa platyacantha* позволили разработать оптимальную технологию извлечения БАВ из плодов, цветков (бутонов), листьев. Эксперимент проводили в пяти повторностях, результаты статистически обрабатывали. Оптимальный выход экстрактивных веществ наблюдается при использовании в качестве экстрагента воды очищенной и этилового спирта в диапазоне концентраций от 30 % до 70 %, при дисперсности сырья (1,0-1,5) мм, результаты сопоставимы.

Для производства экстрактов использовали ЛРС: плоды, или цветки (бутоны), или листья шиповника широкошипового, заготовленные в соответствии с инструкцией по заготовке и хранению сырья согласно требованиям «Надлежащей практики культивирования и сбора лекарственных растений ВОЗ» [142]; 70 % раствор этилового спирта [182-184].

Технологический процесс состоит из следующих стадий: подготовка сырья, получение извлечения, очистка, удаление экстрагента, упаковка и маркировка. Технологическая схема представлена на рисунке 19. Разработанный способ запатентован в РК [185].

ЛРС шиповника широкошипового (*Rosa platyacantha* Schrenk) перед экстракцией намачивают регламентированным количеством экстрагента в течение 1-3 ч, затем набухшее сырье заливают экстрагентом до зеркала и осуществляют экстракцию при ультразвуковом воздействии с частотой (20-35) мГц в течение (20 – 30) мин с последующим отделением вытяжки от шрота. Далее шрот вновь заливают регламентированным количеством экстрагента до зеркала и осуществляют экстракцию при ультразвуковом воздействии с частотой (20-35) мГц в течение (20 – 30) мин с последующим отделением вытяжки от шрота. Причём осуществляют эти операции, по меньшей мере, один раз, затем объединяют полученные вытяжки. Полученный полупродукт отстаивали при температуре (10±5) °С в течение 48 ч. Отстоявшийся экстракт отделяют от балластной массы, подвергают трехступенчатой фильтрации (размер пор фильтров 1.0 мкм; 0.5 мкм; 0.65/0.45 мкм). После объединения вытяжек осуществляют удаление экстрагента (сушку) до сухого экстракта [186]. Полученный готовый продукт в полиэтиленовые пакеты, запаивали; затем производят маркировку в соответствии с требованиями приказа № ҚР ДСМ-11 от 27.01.2021 г [128] и упаковывают в пачки из картона.

В таблице 17 представлены технологические параметры, исследуемые в процессе производства сухого экстракта из плодов, или цветков (бутонов), или листьев шиповника широкошипового.

На основании разработанного плана проведения процесса производства определены критические стадии и подобраны оптимальные технологические параметры, составлены и апробированы отборы проб. Предварительно

разработана нормативная документация для оценки качества сырья, полупродуктов и готового продукта. Полученный готовый продукт соответствует требованиям, предъявляемым проектом НД и ГФ РК [33-35].

<i>Сырье, промежуточные продукты и материалы</i>	<i>Производство экстракта сухого</i>	<i>Контроль в процессе Производства</i>
Вода очищенная, спирт этиловый	Стадия 1 Приготовление экстрагента Мерник, реактор	Конц. спирта, время смешивания, темп., объем экстрагента
Плоды, или цветки (бутоны), листья, стебли шиповника широкошипового	Стадия 2 Подготовка лекарственного растительного сырья Измельчитель, сито, весы	Размер частиц, однородность просева, количество ЛРС (СП фирмы)
	Стадия 3 Получение извлечения из ЛРС Мацерационный бак, перколятор	Соотношение сырье-экстрагент, температура экстракции, время экстракции
	Стадия 4 Очистка экстракта Отстойник, фильтр	Время отстаивания, темп-ра отстаивания, давление в фильтре
	Стадия 5 Удаление экстрагента Распылительная сушилка	Промежуточный контроль продукции
	<i>Упаковка экстракта сухого</i>	
Полиэтиленовые пакеты, пачки, этикетки	Стадия 6 Подготовка упаковочного материала	
Этикетки, пачки	Стадия 7 Фасовка в полиэтилен. пакеты, маркировка и упаковка в пачки	Масса, качество запайки пакета, комплектность, правильность печати (номер серии, срок годности)
	Готовая продукция	Контроль готовой продукции

Рисунок 19 – Технологическая схема производства экстракта сухого из плодов, или цветков (бутонов), или листьев шиповника широкошипового

Таблица 17 – Технологические параметры процесса производства экстракта сухого из плодов, или цветков (бутонов), или листьев шиповника широкошипового

Стадии процесса	Параметры	Регламентируемые нормы	Количество отбора проб в одной серии
1	2	3	4
Стадия 1 Приготовление экстрагента	Качество исходного сырья	В соответствии НД: тех. регл	1
	Масса (объем) используемого сырья	± 50 мг	1
	Время смешивания	30 мин	1
	Скорость смешивания	15 об/мин	Каждые 10 мин
	Концентрация этанола	69 – 71 %	3 точек
	Количество спирта этилового	± 50 мг	1
Стадия 2 Подготовка ЛРС	Качество фрагментированного сырья	В соответствии НД: тех. регл ± 50 мг	1 1
	Масса используемого сырья		
Стадия 3 Получение извлечения из ЛРС	Температура экстракции	от 20 до 25 °С	Каждые 10 мин
	Время экстракции Намачивание Ультразвуковая мацерация	1-3 ч 20-30 мин	1
	Частота	20-35 кГц	Каждые 32-3 мин
	Идентификация биологически активных веществ	В соответствии с СП-фирмы	9 точек
	Концентрация спирта этилового	В соответствии с СП-фирмы	9 точек
	Количественное определение	В соответствии с СП-фирмы	9 точек
Стадия 4 Очистка экстракта	Температура при отстаивании	5-15 °С	Каждые 30 мин
	Время отстаивания	48 ч	1
	Размер пор фильтров	1.0 мкм; 0.5 мкм; 0.65/0.45 мкм	1
	Качество полупродукта	В соответствии с СП-фирмы	9 точек
Стадия 5 Удаление экстрагента	Температура	В соответствии с регламентом	Каждые 10 мин
	Давление	В соответствии с регламентом	Каждые 10 мин
	Скорость воздуха	В соответствии с регламентом	Каждые 10 мин
Стадия 6 Подготовка упаковочного материала	Качество упаковочных материалов	В соответствии с СП-фирмы	9 проб
	Микробиологическая чистота	В соответствии с СП	9 проб

Продолжение таблицы 17

1	2	3	4
Стадия 7 Фасовка, маркировка и упаковка в пачки готовой продукции	Масса заполнения упаковки	10 ± 0,05 г В соответствии НД: тех. регла, СП	3
	Комплектность	В соответствии с СП	3
	Качество маркировки	В соответствии с СП	3

Разработана и апробирована оптимальная технология получения экстракта сухого из плодов, цветков (бутонов), листьев шиповника широкошипового. Определены регламентируемые нормы технологических параметров для критических технологических стадий. Качество полученного готового продукта удовлетворяет требованиям ГФ РК. На основании вышеуказанной технологии разработан технологический регламент (Приложения Е) на производство экстракта сухого из плодов, или цветков (бутонов), или листьев шиповника широкошипового.

4.2 Стандартизация экстрактов из сырья шиповника широкошипового и установление критериев приемлемости показателей качества

Стандартизацию экстрактов шиповника широкошипового проводили в рамках требований ГФ РК. Установлены рекомендуемые показатели качества конечного продукта, рассчитаны критерии приемлемости для них. Готовый продукт представляет собой аморфный, гигроскопичный, имеющий свойственные исходному ЛРС цвет и запах. В экстракте методом ТСХ идентифицируют флавоноиды (кверцитин, рутин, кемпферол), а также определяют потерю в массе при высушивании (или содержание воды), содержание спирта, тяжелые металлы, микробиологическую чистоту, количественное определение суммы флавоноидов в пересчете на кверцитин. Разработаны и утверждены ТОО «Fitoleum» спецификации качества (Приложения И4-И6). Успешно проведены валидационные исследования в НПКАЛ ТОО «Fitoleum» методик «Идентификации» и «Количественного определения» при оценке качества экстрактов (Приложение Ц), а также технологии получения экстрактов (Приложение Е).

4.3 Исследования стабильности и определение сроков хранения экстрактов из сырья шиповника широкошипового

Согласно концепции обеспечения качества готового продукта нами исследована стабильность полученных экстрактов из плодов, цветков (бутонов) и листьев *R. Platyacantha* полученные на опытно-промышленном оборудовании ТОО «Fitoleum» [178-181]. Программа исследований стабильности представлена в таблице 18 при температуре (25±2) °С, относительной

влажности (60±5) %. Испытания готового продукта проводили в упаковке, применяемой для хранения и реализации.

Таблица 18 – План проведения долгосрочных испытаний стабильности экстрактов сухих *R. platyacantha*

Наименование продукта	Номер серии	Дата производства	Периодичность исследования, мес.
Экстракт плодов <i>R. platyacantha</i> сухой	01-ШШЭП-2018	10.2018	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
	02-ШШЭП-2018	10.2018	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
	03-ШШЭП-2018	10.2018	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
Экстракт цветков (бутонов) <i>R. platyacantha</i> сухой	01-ШШЭЦ-2019	07.2019	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
	02-ШШЭЦ-2019	07.2019	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
	03-ШШЭЦ-2019	07.2019	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
Экстракт листьев <i>R. platyacantha</i> сухой	01-ШШЭЛ-2019	07.2019	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
	02-ШШЭЛ-2019	07.2019	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
	03-ШШЭЛ-2019	07.2019	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24

В Приложениях Э1-Э3 представлены динамика изменений параметров качества в соответствии со спецификациями стабильности за период исследований. Дизайн исследования стабильности экстрактов сухих включает параметры: описание, идентификацию, влажность, массу содержимого упаковки, микробиологическую чистоту, количественное содержание суммы флавоноидов.

На протяжении срока исследования стабильности качественные и количественные показатели экстрактов сухих плодов, цветков, стеблей и листьев *R. platyacantha* находятся в пределах регламентируемых норм.

4.4 Оценка безопасности и установление профиля биологической активности

Острая и подострая токсичность экстрактов Rosa platyacantha Schrenk in vivo

Острая и подострая токсичность исследуемых экстрактов была изучена согласно методикам описанным в разделе 2.2 Методы исследования «*Острая и подострая токсичность экстрактов Rosa platyacantha Schrenk in vivo*» [139].

Результаты экспериментов при однократном и повторном введении экстрактов показали отсутствие патологического характера изменений общих показателей на протяжении всего периода исследований. В первые сутки после нанесения экстрактов шиповника широкошипового (*Rosa platyacantha Schrenk*) в вышеуказанных дозах проявлений острого отравления не наблюдалось (рисунки 20, 21). К завершающему периоду исследовательских работ не зафиксировано ни одного летального случая во всех экспериментальных группах. В связи с этим расчет LD₅₀ не представляется возможным.



Рисунок 20 – Подготовка поверхности кожи для нанесения исследуемого экстракта



Рисунок 21 – Нанесение исследуемого экстракта на кожу боковой поверхности тела

Изменений в потреблении корма и воды не отмечено и достоверно не отличалось от контрольной группы. Прирост массы тела в динамике за весь период наблюдений существенно не отличался от исходных значений, как у самцов, так и самок, достоверных отличий с контрольной группой не выявлено (рисунок 22).



Рисунок 22 – Наблюдение за лабораторными животными в ходе эксперимента

Во все сроки наблюдения за показателями общего состояния и поведенческими реакциями у лабораторных животных при их расположении в клетке или взятии на руки значительных отличий от контрольных групп

установлено не было. Характер и интенсивность двигательной и исследовательской активности, координация движений, эмоциональное напряжение соответствовали стандартным критериям. Частота дыхательных движений и их глубина, количество болюсов и их консистенция, уринация были практически идентичны исходному уровню с первого до последнего дня наблюдений и не отличались от показателей лабораторных животных из контрольных групп. На протяжении всего срока наблюдений при изучении общетоксического действия при однократном (рисунок 21) и многократном применении (рисунок 23) исследуемых экстрактов шерстный покров животных оставался гладким, повреждений кожного покрова на месте нанесения, следов от расчесов, язвенных дефектов, петехий или других кожных высыпаний не было выявлено. Лабораторные животные, как из экспериментальных, так и контрольных групп проявляли одинаковую стандартную реакцию на звуковой, тактильный, световой раздражители.



Рисунок 23 – Исследование подострой токсичности исследуемых экстрактов

При макро и микроскопическом исследовании во всех исследуемых группах повреждений кожных покровов, язв, высыпаний не обнаружено, шерсть животных была гладкой, блестящей. Внутренние органы расположены правильно, без видимых изменений. В плевральной полости жидкости не обнаружено, легкие темно-вишневого цвета, без патологии. Сердце упругой консистенции, темно-вишневого цвета. Листки брюшины тонкие, блестящие. Капсула печени гладкая, печень не увеличена, упругой консистенции, темно-красного цвета. На разрезе выделяется небольшое количество крови. Почки одинакового размера, упругой консистенции, светло-коричневого цвета. На разрезе видна граница между корковым и мозговым слоями. Макроскопическая картина не отличалась между разными группами животных.

При микроскопическом исследовании ткань печени имеет четкую дольчатую структуру, элементы триады сохранены. Гепатоциты имеют четкие ядра, в отдельных клетках по два ядра. Цитоплазма гепатоцитов зернистая, хроматин в ядрах гомогенный. Местами отмечалось венозное полнокровие (рисунок 24).

В корковом веществе почек видны проксимальные каналы выстланные эпителиоцитами, а также клубочки. В мозговом веществе отмечаются толстые

отделы нефрона и собирательные трубочки. Местами выявлены очаги белковой дистрофии нефроцитов (рисунок 25).

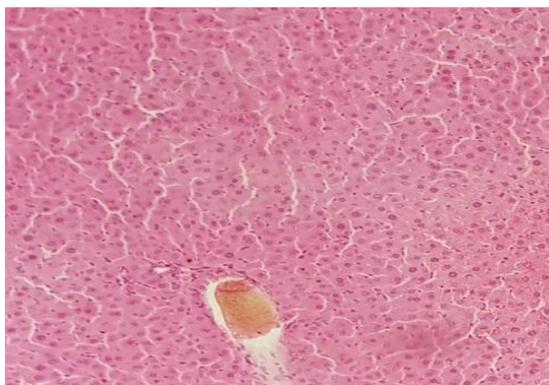


Рисунок 24 - Гистоструктура печени мышей. Увеличение: x 100; окраска: гематоксилин-эозин

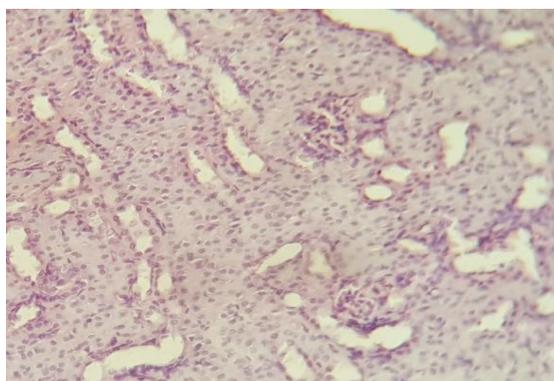


Рисунок 25 - Гистоструктура почек мышей. Увеличение: x 100; окраска: гематоксилин-эозин

В легких альвеолы были выстланы эпителием, местами в просвете наблюдалось небольшое количество жидкости розового цвета. Выстилка бронхов была сохранена. Просвет бронхов свободный (рисунок 26).

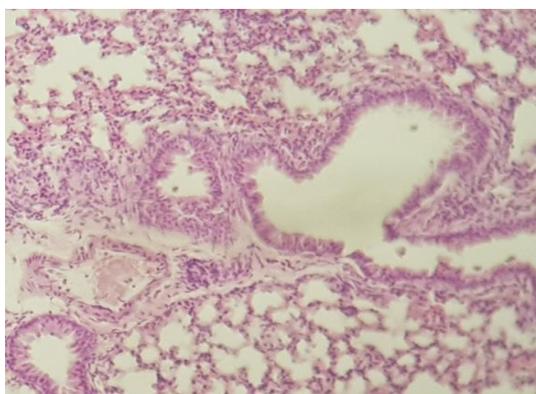


Рисунок 26 - Гистоструктура легких мышей. Увеличение: x 100; окраска: гематоксилин-эозин

Микроскопическая картина тканей не отличалась между различными группами. Выраженных патологических изменений обнаружено не было.

Исследуемые экстракты при накожном нанесении не оказывали общетоксического действия на организм животных как при однократном, так и при повторном введении *in vivo* и относятся к малотоксичным веществам (V класс). Для организма опытных животных разработанные экстракты являлись безвредными. Отсутствие летальных случаев не позволило определить LD₅₀.

Местно-раздражающее действие экстрактов Rosa platyacantha Schrenk in vivo

Местно-раздражающее действие проводилось с применением визуального осмотра и патоморфологических исследований кусочков кожи в области нанесения исследуемых экстрактов у лабораторных животных, согласно методике описанной в разделе 2.2 Методы исследования «*Местно-раздражающее действие экстрактов Rosa platyacantha Schrenk in vivo* (рисунок 27).



Рисунок 27 – Исследование местно-раздражающего действия экстрактов

Результаты исследования экстрактов шиповника широкошипового (*Rosa platyacantha Schrenk*) в серии опытов свидетельствуют об отсутствии местно-раздражающего действия и функциональных нарушений кожного покрова лабораторных животных.

Аллергизирующее действие экстрактов Rosa platyacantha Schrenk in vivo

Исследование аллергизирующего действия проводилось на беспородных морских свинках методом конъюнктивальной пробы, согласно методике приведенной в разделе 2.2 Методы исследования «*Аллергизирующее действие экстрактов Rosa platyacantha Schrenk in vivo*».

В течение всего периода наблюдений каких-либо признаков сенсibilизирующего действия со стороны кожного и слизистого покрова не отмечалось. Патологических изменений со стороны роговицы, радужной оболочки и слизистой оболочки конъюнктивы глаза в экспериментальных группах не наблюдалось и соответствовало нормальному физиологическому

уровню у животных контрольных групп (соответствует 0 баллов по шкале). Гиперемии, отечности также не наблюдалось, что указывало на отсутствие проявления сенсibilизации к исследуемым веществам. Общее состояние животных за все время наблюдения было без отклонения от нормы. Таким образом, изучаемые экстракты шиповника широкошипового (*Rosa platyacantha* Schrenk) не обладали сенсibilизирующими свойствами.

В целом, проведенные неклинические исследования свидетельствуют о безопасности исследуемых экстрактов, как при однократном, так и при повторном введении.

Антирадикальная активность экстрактов из различных частей R. platyacantha

Водно-спиртовые экстракты, приготовленные из цветков, листьев, бутонов, листьев со стеблями и цветков без лепестков *R. platyacantha* (R1-R5 соответственно), сравнивали по содержанию общих фенольных соединений и флавоноидов. Экстракты R2-R5 характеризовались одинаковым содержанием фенолов (14,53-13,30 мг ОЭ/г сухой массы, с.в.), тогда как экстракт R1 содержал значительно меньшее количество этих соединений (8,61 мг ОЭ/г сухой массы). Содержание флавоноидов было сопоставимо между экстрактами и варьировало от 2,03 до 2,49 мкг/г сухой массы (таблица 19).

Таблица 19 - Сравнение общего содержания фенолов и флавоноидов и антирадикальной активности экстрактов R1-R5 из различных частей *R. platyacantha*; каждое значение представляет собой среднее значение ± стандартное отклонение ($n = 3$)

Показатель	R1	R2	R3	R4	R5	Витамин С
Общий фенол (мг ГАЕ/г сух.в.)	8,61 ± 0,18	14,53 ± 0,18	13,30 ± 0,16	14,05 ± 0,28	13,68 ± 0,27	-
Флавоноиды (мг QE/г сухой массы)	2,42 ± 0,05	2,45 ± 0,03	2,42 ± 0,05	2,49 ± 0,09	2,03 ± 0,06	-
Удаление DPPH (IC ₅₀ , мкг /мл)	2,77 ± 0,05	1,68 ± 0,25	1,50 ± 0,19	1,59 ± 0,14	1,10 ± 0,34	0,96 ± 0,05
Удаление ABTS (IC ₅₀ , мкг/мл)	16,16 ± 1,26	7,16 ± 0,22	10,83 ± 0,85	9,89 ± 0,83	9,21 ± 0,54	0,97 ± 0,06

Антиоксидантный потенциал экстрактов R1-R5 сначала сравнивали с использованием анализов поглощения радикалов DPPH и ABTS. В обоих методах наибольшая и наименьшая антиоксидантная активность была обнаружена в экстрактах *R. platyacantha* с наибольшим и наименьшим содержанием фенолов соответственно (таблица 20) [187-190].

Способность экстрактов R1-R5 защищать клетки от повреждающего действия АФК также анализировали *in vitro* с использованием спонтанно иммортализованной линии кератиноцитов клеток человека HaCaT [191]. В этом анализе клетки подвергали воздействию H₂O₂ в присутствии или в отсутствие экстрактов R1-R5 в концентрации 25 и 10 мкг/мл, а образование внутриклеточных АФК контролировали с использованием флуорогенного

красителя H₂DCFDA. После диффузии в клетку H₂DCFDA деацетируется клеточными эстеразами и затем окисляется АФК в 2',7'-дихлорфлуоресцеин (DCF) [192]. Как показано на рисунке 28, стимуляция клеток HaCaT с помощью H₂O₂ увеличивала интенсивность флуоресценции DCF примерно в 4 раза, что указывает на увеличение продукции внутриклеточных АФК. Предварительная обработка клеток экстрактами R1-R5 снижала внутриклеточный уровень АФК в 2,5 раза по сравнению с клетками без предварительной обработки. Наблюдаемое снижение внутриклеточного окислительного стресса было сравнимо с известным поглотителем АФК NAC [193].

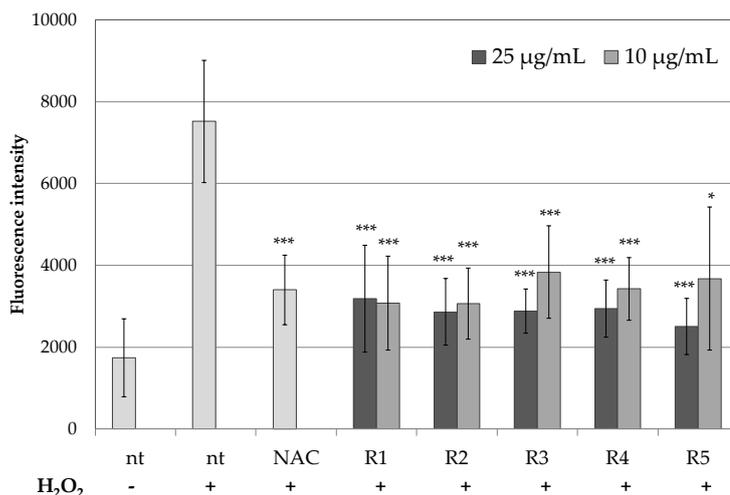


Рисунок 28 - Влияние экстрактов *R. platyacantha* R1-R5 на внутриклеточные уровни АФК в кератиноцитах HaCaT, обработанных в течение 60 мин 1 мМ H₂O₂; nt – без предварительной обработки, NAC – 2 мМ N-ацетилцистеин; значения на графике представляют собой среднее значение ± стандартное отклонение (n=3), *** p<0,001, * p<0,05 по сравнению с образцом «nt + H₂O₂»

Антиколлагеназная и антиэластазная активность экстрактов *R. platyacantha*

На сегодняшний день в растительных экстрактах шиповников идентифицировано несколько природных ингибиторов коллагеназы и эластазы. Например, экстракт *R. rugosa* ингибирует активность коллагеназы [194], а экстракт *R. damascena* из лепестков ингибирует эластазу [195]. Экстракты *R. hybrida* и *R. centifolia* показали ингибирующий потенциал в отношении как коллагеназной, так и эластазной активности [196 - 198].

Повышенная активность коллагеназы и эластазы играет ключевую роль в образовании морщин на коже за счет нарушения конфигурации коллагеновых и эластических волокон и последующей потери эластичности кожи. Повышение активности коллагеназы и эластазы обусловлено как внутренними (хронологическими), так и внешними (УФ-излучение) факторами старения [199, 200]. В исследованиях, проведенных на базе лаборатории Люблинского медицинского университета, экстракты *R. platyacantha* показали более высокую

эффективность в отношении коллагеназы, чем ингибиторы эластазы (рисунок 29). Все протестированные экстракты продемонстрировали значительное ингибирование коллагеназы при 100 мкг/мл, при этом экстракт R3 был наиболее активным (ингибирование коллагеназы 38%). Экстракты R1, R2 и R3 значительно снижали активность коллагеназы также при 50 мкг/мл (ингибирование (18-34) %). Активность эластазы значительно снижалась только при использовании экстрактов R1, R2 при концентрации 100 мкг/мл (ингибирование (11-13) %) и экстракте R4 при 50 мкг/мл (ингибирование 16 %) [62].

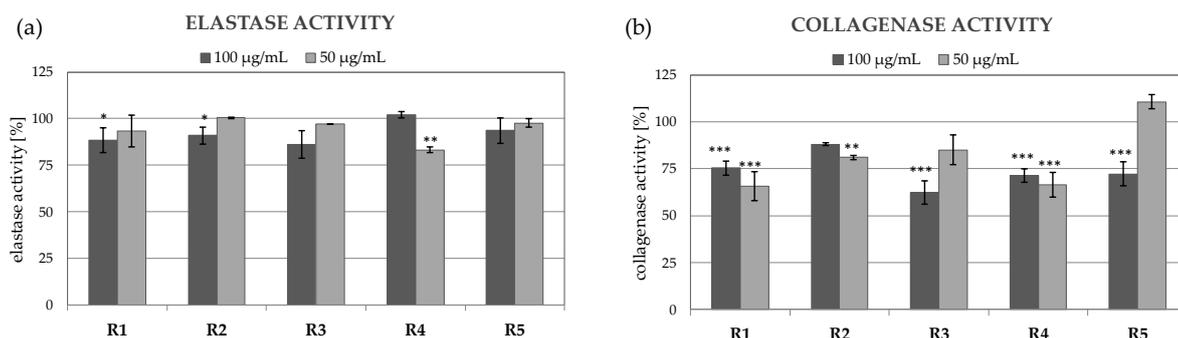


Рисунок 29 - Ингибирующая активность эластазы (а) и коллагеназы (б) экстрактов R1-R5 из различных частей *R. platyacantha*; значения на графиках представляют собой среднее значение \pm SD ($n=3$), *** $p<0,001$, ** $p<0,01$, * $p<0,05$

Антитирозиназная активность экстрактов R. platyacantha

Использование растительных экстрактов для лечения нарушений пигментации кожи приобрело популярность в последние годы [201]. Тирозиназа (EC. 1.14.18.1), ключевой фермент меланогенеза, является наиболее популярной мишенью для осветляющих кожу косметических ингредиентов. Тирозиназа катализирует лимитирующее превращение L - тирозина в L - дигидроксифенилаланин (L-ДОФА) (монофенолазная активность) и впоследствии в допахинон (дифенолазная активность) [202].

Нами установлено, что *R. platyacantha* ингибируют монофенолазную и дифенолазную активность тирозиназы дозозависимым образом, при этом экстракт R3 является наиболее активным. Экстракт R3 в концентрации 100 мкг/мл ингибирует 90 % монофенолазной (рисунок 30а) и 38 % дифенолазной активности тирозиназы (рисунок 30b). Экстракты R2 и R4 снижали активность дифенолазы на 20 % (рисунок 30b), но не влияли на монофенолазную активность тирозиназы (рисунок 30а).

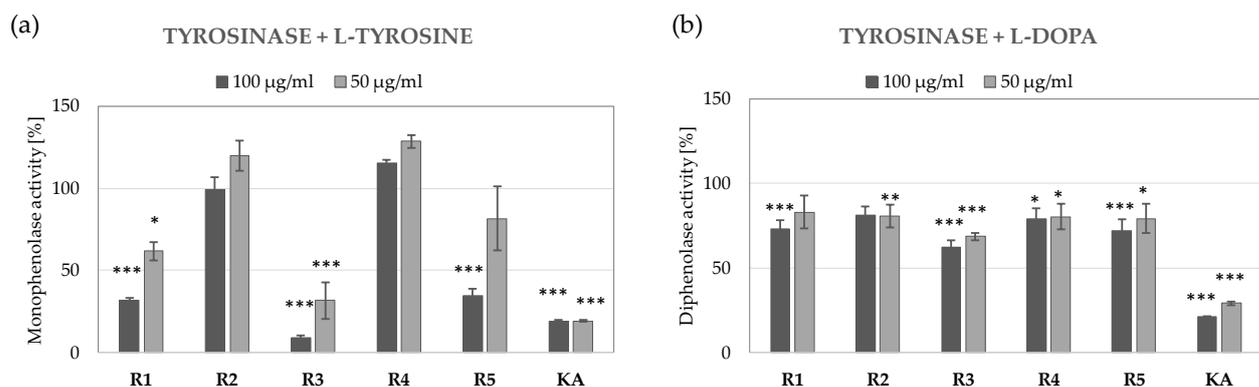


Рисунок 30 - Ингибирование монофенолазной (а) и дифенолазной (б) активности тирозиназы экстрактами R1-R5 из различных частей *R. platyacantha*; КА-койевая кислота, значения на графиках представляют собой среднее значение \pm SD ($n=3$), *** $p<0,001$, ** $p<0,01$, * $p<0,05$

Антимеланомная активность экстрактов *R. platyacantha* *in vitro*

Несколько фенольных соединений, идентифицированных в экстракте *R. platyacantha*, включая эллаговую и галловую кислоты [203, 204], кемпферол [205] и кверцетин [206], вызывают апоптоз в клеточных линиях меланомы *in vitro*. Следовательно, экстракты, богатые этими соединениями, могут использоваться для химиопрофилактики меланомы, подавляя инициацию, продвижение и прогрессирование раковых клеток. Добавление химиопрофилактических средств в косметику может повысить их эффективность за счет многократного нанесения непосредственно на поверхность кожи [207].

Экстракты R1-R5 анализировали на их цитотоксичность *in vitro* в отношении клеточных линий меланомы человека (A375, SH-4) и мышей (B16-F10) и нераковых кератиноцитов человека HaCaT (таблица 20). За исключением экстракта R1, все проанализированные экстракты были цитотоксичны для клеточных линий меланомы. Наиболее выраженная цитотоксичность экстрактов R3 и R5 наблюдалась в отношении клеточной линии A375 ($IC_{50} = 97,31$ и $72,90$ мкг/мл соответственно). Цитотоксический эффект этих экстрактов в отношении нераковых клеток HaCaT был ниже в 1,9-2,4 раза ($IC_{50} = 187,30$ и $174,20$ мкг/мл соответственно). Впервые нами установлено, что экстракты *Rosa spp* обладают антимеланомной активностью. Ранее было доказано, что экстракты *R. canina* цитотоксичны для линий клеток толстой кишки, шейки матки, гепатоцеллюлярной и немелкоклеточной карциномы легкого и лейкемии [39, 65]. *R. rugosa* уменьшала пролиферацию клеток рака предстательной железы [66]. Было показано, что *R. roxburghii* индуцирует внутренний апоптоз в клеточных линиях плоскоклеточной карциномы пищевода, карциномы желудка и карциномы легких [208, 209].

Таблица 20 - Цитотоксичность экстрактов R1-R5 из различных частей *R. platyacantha* (IC₅₀ в мкг/мл)

	<i>R1</i>	<i>R2</i>	<i>R3</i>	<i>R4</i>	<i>R5</i>
HaKaT	>500	180,60	241,40	304,30	293,90
A365	>500	120,40	97,31	199,50	72,90
SH4	>500	149,70	169,00	129,90	142,00
B16F10	>500	226,10	187,30	136,80	174,20

Антиоксидантная и антимеланомная активность фракций С-I, выделенных из экстракта R3 (цветки/ бутоны)

Антирадикальный потенциал фракций С-I сравнивали с использованием анализов очистки DPPH и ABTS, показывая, что наиболее активные антирадикальные соединения присутствовали во фракции E. Фракция С была наименее активной (таблица 21).

Таблица 21 - Активность по удалению DPPH и ABTS фракций С-I экстракта цветков / бутонов (R3) *R. platyacantha* (IC₅₀, мкг/мл ± стандартное отклонение); каждое значение представляет собой среднее значение ± SD (*n* = 3)

	<i>C</i>	<i>D</i>	<i>E</i>	<i>F</i>	<i>G</i>	<i>H</i>	<i>I</i>
DPPH очистка	11,99 ± 0,96	2,60 ± 0,10	2,17 ± 0,04	6,86 ± 0,50	3,87 ± 0,26	5,89 ± 0,60	5,14 ± 0,57
ABTS очистка	2510,00 ± 449,81	4,77 ± 0,10	4,30 ± 0,55	13,87 ± 0,05	8,52 ± 0,27	11,14 ± 0,91	10,39 ± 0,19

Сравнение цитотоксичности *in vitro* фракций С-I в отношении кератиноцитов HaCaT и клеток меланомы A375 показало, что соединения, присутствующие во фракциях F-I, не являются цитотоксичными для обеих тестируемых клеточных линий. Наиболее выраженный цитотоксический эффект в отношении клеток меланомы был обнаружен у фракции D (IC₅₀ = 70,30 мкг/мл). Эта фракция также оказалась наиболее цитотоксичной для нераковых клеток HaCaT, но расчетное значение IC₅₀ (137,60 мкг/мл) было примерно в 2 раза выше, чем для клеток меланомы A375 (таблица 22). Два соединения, идентифицированные во фракции D, представляют собой изомер галловой кислоты и метоксигалловой кислоты. Сравнительное содержание галловой кислоты было самым высоким среди всех анализируемых фракций. Ранее было показано, что галловая кислота индуцирует апоптоз в клетках меланомы A375.S2 посредством активации проапоптотических белков, таких как Вах, подавления антиапоптотических белков, таких как Bcl-2, и способствует активации каспазы-9 и каспазы-3 [204].

Таблица 22 – Цитотоксичность фракций С-I экстракта цветков/ бутонов (R3) *R. platyacantha* (IC₅₀, мкг/мл)

	<i>C</i>	<i>D</i>	<i>E</i>	<i>F</i>	<i>G</i>	<i>H</i>	<i>I</i>
HaCaT	251,50	137,60	190,70	>500	>500	>500	>500
A375	170,60	70,30	205,80	>500	>500	>500	>500

Идентификация ингибиторов тирозиназы из фракций E и F, выделенных из экстракта R3

В исследованиях ингибирования тирозиназы фракции E и F показали наиболее значительное ингибирование активности монофенолазы и дифенолазы. Фракция E снижала монофенолазную активность тирозиназы более чем на 90% и была более эффективной, чем койевая кислота в соответствующих концентрациях (рисунок 31).

Хроматографический анализ показал, что фракция E, характеризующаяся наибольшей тирозиназоингибирующей активностью, содержит преимущественно галловую кислоту и ее производные. Содержание этих соединений во второй наиболее активной фракции F было значительно ниже, что свидетельствует о том, что галловая кислота и ее производные не ответственны за наблюдаемые тирозиназоингибирующие свойства.

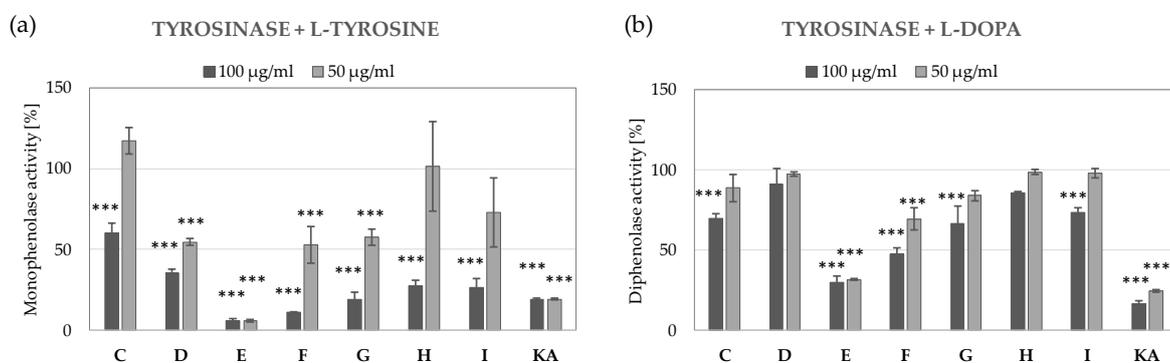


Рисунок 31 - Ингибирование монофенолазной (a) и дифенолазной (b) активности тирозиназы фракциями C-I экстракта бутонов (R3) *R. platyacantha* КА- койевой кислотой, значения на графиках представляют собой среднее значение \pm SD ($n=3$), *** $p < 0,001$

Другие соединения, присутствующие во фракциях E и F, включают производные кемпферола, кверцетина и рутина. Чтобы идентифицировать соединение, ответственное за ингибирующий потенциал тирозиназы фракций E и F и экстракта R3, в том же анализе анализировали чистые эталонные соединения. Как показано на рисунке 32, кверцетин, рутин, кемпферол и эллаговая кислота были наиболее эффективными ингибиторами монофенолазной активности тирозиназы, что было сопоставимо с широко используемым ингибитором тирозиназы — койевой кислотой. Дифенолазная активность тирозиназы снижалась под действием кверцетина (78 % ингибирования при 50 и кемпферола (30 % ингибирования при 50 мкг/мл). На моно- и дифенолазную активность тирозиназы галловая кислота не влияла.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что кверцетин, кемпферол, рутин и их производные ответственны за ингибирующие тирозиназу свойства экстракта цветочных почек *R. platyacantha*. Кверцетин уже был описан на модели мышинной меланомы B16 в качестве эффективного ингибитора тирозиназы из *R. canina*. Ингибирование меланогенеза кверцетином

было связано с ингибированием как активности тирозиназы, так и экспрессии белка [62, 174].

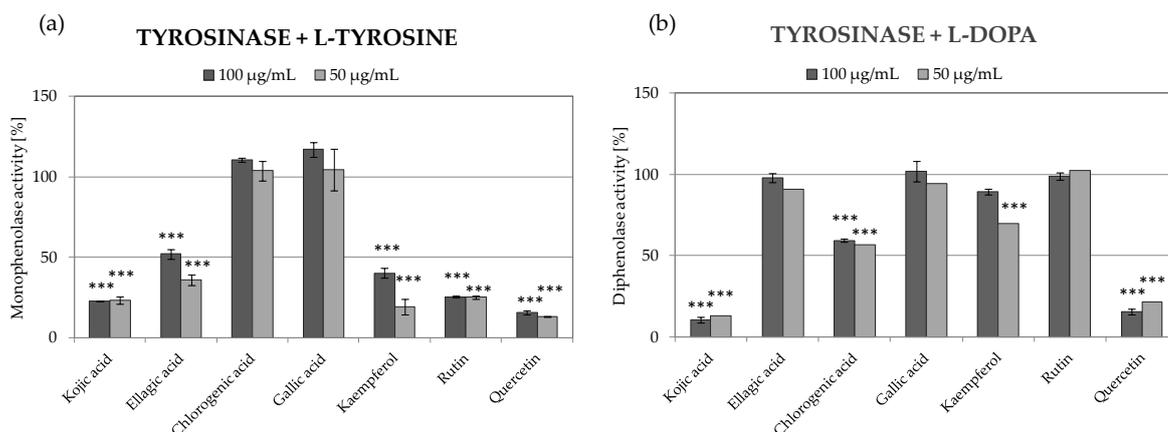


Рисунок 32 - Ингибирование монофенолазной (а) и дифенолазной (б) активности тирозиназы основными компонентами, идентифицированными во фракции Е из экстракта R3, значения на графиках представляют собой среднее \pm SD ($n=3$), *** $p<0,001$

Выводы

Разработана рациональная технология извлечения биологически активных веществ из плодов, цветков/бутонов и листьев. Способ получения, основанный на методе мацерации с применением ультразвука в оптимальном диапазоне 20-35 мГц в течение 20-30 мин, позволяет повысить выход биологически активных веществ в готовом продукте (патент № 6574 от 29.10.2021 г.). Предложенная технология получения экстракта апробирована на производственной площадке ТОО «Fitoleum». Регламентированы параметры критических стадий технологического процесса.

Стандартизация экстрактов проведена в соответствии с требованиями ГФ РК. Установлены показатели качества и критерии их приемлемости, валидированы методики определения показателей качества. Разработаны спецификации качества экстрактов сухих из плодов, цветков/бутонов и листьев шиповника широкошипового, утвержденные ТОО «Fitoleum».

Полученные экстракты из плодов, цветков/бутонов и листьев *Rosa platyacantha* Schrenk. сохраняют стабильность в течение 2 лет (срок хранения) при температуре не более 25°C и относительной влажности не более 60 %.

Таким образом, качество растительных фармацевтических субстанций из сырья *Rosa platyacantha* Schrenk. соответствует общим требованиям ГФ РК на экстракты.

Результаты изучения острой и подострой токсичности показали низкую токсичность изучаемого экстракта, ни в одной дозе не было падежа животных, не отмечалось нарушения двигательной активности, поведенческих реакций, вегетативной деятельности. Реакции на различные виды раздражителей не изменялась, прибавка массы тела оказывалась в пределах физиологических норм. Макро- и микроскопическое изучение внутренних органов не выявило

патологических изменений. Изучение местно-раздражающего и аллергизирующего действия *Rosa platyacantha* Schrenk. в эксперименте показало отсутствие какого-либо раздражающего действия на кожу и аллергизирующего эффекта. Таким образом, проведенные неклинические исследования острой и подострой токсичности, местно-раздражающего и аллергизирующего действия свидетельствуют о безопасности исследуемых экстрактов, что позволяет их отнести к V классу токсичности (согласно классификации, утвержденной Постановлением Правительства РК №1219 IS.2010).

Исследования профиля фармакологической активности экстрактов плодов, цветков/бутонов, листьев и стеблей *Rosa platyacantha* Schrenk. определили их выраженное антиоксидантное, антиколлагеназное, антиэластазное, антитирозиназное, антимеланомное активности.

Таким образом, полученные результаты подтверждают возможность использования экстрактов *Rosa platyacantha* Schrenk. в качестве активной фармацевтической субстанции при разработке новых лекарственных форм и косметических средств.

5 РАЗРАБОТКА И ОЦЕНКА КАЧЕСТВА КРЕМА КОСМЕТИЧЕСКОГО С ЭКСТРАКТОМ ШИПОВНИКА ШИРОКОШИПОВОГО И ТЕХНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЕГО ПРОИЗВОДСТВА

5.1 Растение *Rosa platyacantha* Schrenk как потенциальный растительный фотозащитный фильтр для кожи

В настоящее время особое внимание обращает на себя тенденция применения растительного сырья и его компонентов в рецептуре фармацевтических продуктов, в том числе косметических средств, что обусловлено широким спектром активности, отсутствием ксенобиотического эффекта и высокой биодоступностью органических растительных соединений [210-214]. Изучен и экспериментально установлен фотозащитный потенциал, выраженная антиоксидантная активность биологически активных веществ некоторых видов шиповника [212-220]. Выявлены потенциальные возможности использования масла плодиков в разработке солнцезащитных средств за счет каротиноидов компонентов масла, витаминов Е и F, триглицеридов полиненасыщенных (линолевой и линоленовой) кислот, которые способствуют защите от UV-излучения. В литературе [215-220] обобщены данные о высокой биодоступности биомолекул шиповника, что определяется составом масла, схожим с липидным слоем кожи человека.

В современных работах рассмотрены различные виды шиповника, характерные для различных географических регионов произрастания: *R. canina*, *R. nutkana*, *R. woodsii*, *R. psiocarpa*, *R. rugosa*, *R. alba*, *R. borboniana*, *R. centifolia*, *R. damascena*, *R. davurica*, *R. floribunda*, *R. gallica*, *R. hybrida*, *R. moschata*, *R. multiflora*, *R. rubiginosa*, *R. spinosissima* и др., что подтверждает научно доказанную активность органических соединений рода *Rosa* и высокий промышленный интерес для фармацевтической и косметической отрасли [221, 222]. В фокусе ученых на данный момент находится вид шиповника *R. platyacantha*, химический состав которого установлен экспериментально, но требует дополнительного анализа в разрезе фармакологической активности и перспективы применения сырья данного растения в рецептуре косметических средств [62]

Комплексный фитохимический скрининг позволяет говорить о доказанной антиоксидантной, антибактериальной, противовоспалительной и регенерирующей активности, характерной для биомолекул экстрактов плодов и масла шиповника [212-223].

Согласно литературным данным, фитохимический состав шиповника богат на полифенольные соединения, в частности на флавонолы (кверцетин, кемпферол, изокверцитрин) (987,8 мг в пересчете на кверцетин) [6, 223-224], катехины (эпигаллокатехин, галлокатехин, эпигаллокатехингаллат, эпикатехингаллат), антоциановые соединения и галловую кислоту (3000 мг/100г) [42, 225]. Кроме того, плоды богаты витаминами, содержание аскорбиновой кислоты составляет в среднем от 0,2 % до 6 % [222, 226]. Также в плодах содержатся каротиноиды (до 8 мг%) [227], витамины В₁, В₂, РР, К,

пантотеновая кислота, встречается до 4 % пектиновых веществ, до 18 % сахаров, ряд макро- и микроэлементов (железо, фосфор, марганец, магний, кальций и др.) и до 4 % органических кислот.

Масло шиповника содержит ряд жирных кислот (до 80 %), γ - и δ -токоферол, каротиноиды. При этом, более половины состава масла из шиповника занимают полиненасыщенные кислоты, в частности триглицериды мононенасыщенной олеиновой кислоты [226]. Так, за счет широкого фитохимического профиля исследуемое сырье имеет потенциал использования при разработке косметических средств с солнцезащитным эффектом.

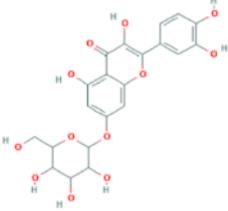
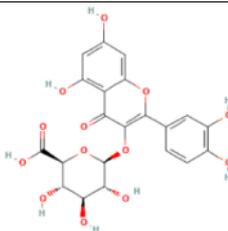
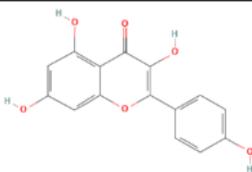
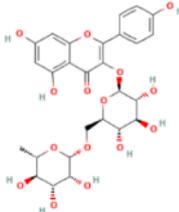
На сегодняшний день весьма перспективным методом оценки активности, а также прогнозирования фармакологического эффекта биомолекул, является компьютерное моделирование химических объектов *in silico*. В данном исследовании компьютерное моделирование биологической активности проводилось с применением разработанного алгоритма запросов в базе данных программы PASS-online. Данный ресурс разработан с целью прогнозирования спектра биологической активности органических соединений на основе их структурных формул с точностью выше 95 % [228]. На этапе анализа с применением программы PASS были использованы структурные формулы основных биологически активных соединений шикиматного пути биосинтеза (моно- и полифенольные соединения в т.ч. флавоноиды и гидроксикоричные соединения), экспериментально обнаруженных в сырье шиповника *R. platyacantha*. В разрезе каждой активности приводилась оценка двух вероятностей, а именно вероятность наличия активности (P_a) и вероятность отсутствия активности (P_i). Стоит подчеркнуть, что для максимально корректного анализа были выбраны события, которые прогнозировались с вероятностью более 50 % [72, 228-234].

Результаты, полученные с помощью ресурса PASS-online, свидетельствуют о высокой ($P_a=0,8-0,9$) вероятности антиоксидантного действия флавоноидов в составе сырья шиповника, а также значительной ($P_a>0,75$) вероятности проявления противовоспалительной активности данных соединений (таблица 23). Установлено, что данные биологически активные соединения ингибируют экспрессию матриксных металлопротеиназ (ММР9) и молекул межклеточной адгезии (ICAM-1), участвующих в процессах старения кожи. Вызывает особый интерес свойство флавоноидов, способных поглощать УФ-излучение в диапазоне от 200 до 400 нм (UVA и UVB), как натуральных альтернативных фильтров солнечного света [232-234].

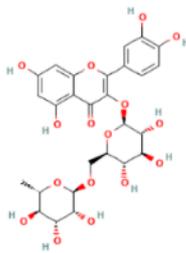
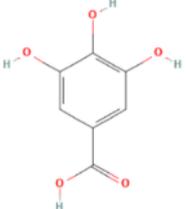
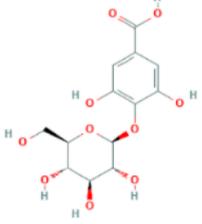
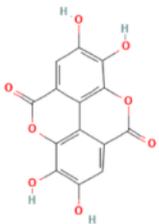
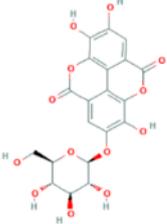
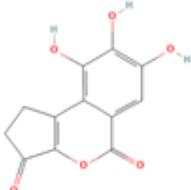
Потенциальной активностью остальных моно- и полифенольных соединений в разрезе фотозащиты кожи является нейтрализация свободных радикалов, вероятность которой составляет $P_a=0,5-0,9$, а также антиоксидантное и противовоспалительное действие. При этом низкий показатель вероятности отсутствия биологической активности ($P_i=0,001-0,029$) подтверждает высокий потенциал данных органических соединений в процессе защиты кожи от солнечной радиации. Результаты исследований указывают на способность полифенолов участвовать в восстановительных реакциях путем

связывания и инактивирования свободных радикалов в организме, а также в подавлении воспалительной реакции [75].

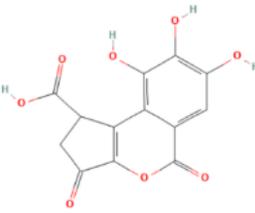
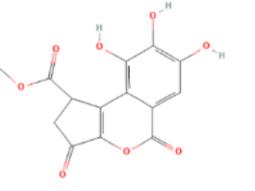
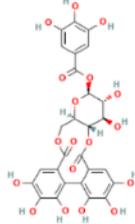
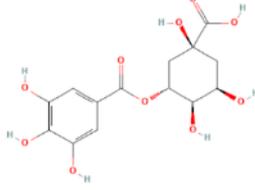
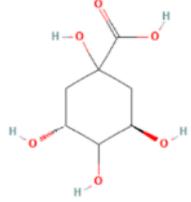
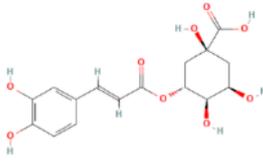
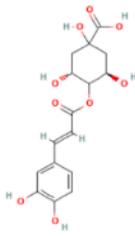
Таблица 23 – Прогнозируемый спектр активности биоактивных соединений *R. platyacantha* и механизмы их действия при фотозащите кожи

Биоактивное соединение	Химическая формула	Фармакологическая активность/механизм действия	Pa	Pi
1	2	3	4	5
Флавоноиды				
Кверцетин-О-гликозид		Поглотитель свободных радикалов	0,974	0,001
		Антиоксидантное	0,889	0,003
		Противовоспалительное	0,734	0,012
		Ингибитор экспрессии ICAM1	0,589	0,003
		Агонист гиалуроновой кислоты	0,547	0,003
Кверцетин 3-О-глюкозид		Поглотитель свободных радикалов	0,984	0,001
		Антиоксидантное	0,903	0,003
		Противовоспалительное	0,764	0,009
		Агонист гиалуроновой кислоты	0,552	0,003
		Ингибитор экспрессии ICAM1	0,510	0,004
Кемпферол		Антиоксидантное	0,856	0,003
		Поглотитель свободных радикалов	0,771	0,003
		Ингибитор экспрессии MMP9	0,738	0,005
		Antiinflammatory	0,676	0,019
Кемпферол рутинозид		Поглотитель свободных радикалов	0,984	0,001
		Антиоксидантное	0,924	0,003
		Противовоспалительное	0,743	0,011
		Ингибитор экспрессии ICAM1	0,513	0,004

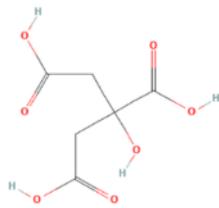
Продолжение таблицы 23

1	2	3	4	5
Рутин		Поглотитель свободных радикалов	0,988	0,001
		Антиоксидантное	0,923	0,003
		Противовоспалительное	0,728	0,013
		Ингибитор экспрессии ICAM1	0,512	0,004
Галловая кислота и ее производные				
Галловая кислота		Ингибитор экспрессии MMP9	0,614	0,014
		Free radical scavenger	0,57	0,007
		Антиоксидантное	0,52	0,006
		Противовоспалительное	0,548	0,044
Изомер глюкозида галловой кислоты		Поглотитель свободных радикалов	0,825	0,002
		Агонист гиалуроновой кислоты	0,735	0,001
		Ингибитор экспрессии ICAM1	0,703	0,002
		Антиоксидантное	0,684	0,004
		Противовоспалительное	0,614	0,029
		Агонист интерлейкина 10	0,553	0,003
Эллаговая кислота		Противовоспалительное	0,749	0,01
		Антиоксидантное	0,699	0,004
		Поглотитель свободных радикалов	0,596	0,006
		MMP9 expression inhibitor	0,546	0,022
Глюкозид эллаговой кислоты		Поглотитель свободных радикалов	0,911	0,002
		Антиоксидантное	0,84	0,003
		Противовоспалительное	0,766	0,009
		Ингибитор экспрессии ICAM1	0,751	0,001
		Агонист гиалуроновой кислоты	0,64	0,002
Бревифолин		Антиоксидантное	0,869	0,003
		Поглотитель свободных радикалов	0,61	0,005
		Противовоспалительное	0,617	0,028

Продолжение таблицы 23

1	2	3	4	5
Бревифолинкарбоновая кислота		Противовоспалительное	0,655	0,022
		Поглотитель свободных радикалов	0,499	0,01
Метилбревифолинкарбоксилат		Антиоксидантное	0,821	0,003
		Противовоспалительное	0,615	0,029
		Поглотитель свободных радикалов	0,526	0,009
Стриктинин		Поглотитель свободных радикалов	0,947	0,001
		Антиоксидантное	0,84	0,003
		Противовоспалительное	0,809	0,006
Теогаллин		Антиоксидантное	0,791	0,003
		Поглотитель свободных радикалов	0,778	0,003
		Противовоспалительное	0,633	0,025
Другие фенолкарбоновые (в т.ч. гидроксикоричные) кислоты				
Хинная кислота		Антиоксидантное	0,83	0,003
		Противовоспалительное	0,705	0,015
		Агонист гиалуроновой кислоты	0,631	0,002
		Поглотитель свободных радикалов	0,541	0,008
		Ингибитор экспрессии MMP9	0,513	0,026
Хлорогеновая кислота		Поглотитель свободных радикалов	0,856	0,002
		Антиоксидантное	0,785	0,004
		Ингибитор экспрессии MMP9	0,651	0,01
Криптохлорогеновая кислота		Поглотитель свободных радикалов	0,83	0,002
		Антиоксидантное	0,771	0,004
		Ингибитор экспрессии MMP9	0,68	0,008
		Противовоспалительное	0,684	0,018

Продолжение таблицы 23

1	2	3	4	5
Алифатические органические кислоты				
Лимонная кислота		Ингибитор экспрессии MMP9	0,537	0,023
		Агонист гиалуроновой кислоты	0,495	0,005

Стоит отметить, что данный прогноз коррелирует с результатами исследований ряда авторов, подтверждающих фотозащитное действие фитохимических соединений сырья шиповника. При этом проявление антиоксидантных свойств ученые связывают с содержанием таких соединений, как хинная кислота, кверцетин, кемпферол, метил-бревифолинкарбоксилат, теогаллин, рутин, стриктинин. Противовоспалительное действие максимально характерно для эллаговой кислоты, бревифолинкарбоновой кислоты, хиновой кислоты, кверцетина, каемпферола рутинозида. Способность к связыванию свободных радикалов проявляют кверцетин, кемпферол, рутинозид, хлорогеновая кислота, глюкозид эллаговой кислоты, криптохлорогеновая кислота, рутин, а также стриктинин. Комбинация данных компонентов обеспечивает реализацию механизма фотозащиты (рисунок 33), что обуславливает перспективность изучения сырья *R. platyacantha* в качестве источника БАВ для разработки современных эффективных и безопасных фотопротекторов [72, 212-235].

Интегральная оценка прогнозируемых векторов фармакодинамики *R. Platyacantha* в реализации механизма фотозащиты кожи представлена на рисунке 33. Полученные данные демонстрирует превалирующую роль антирадикальных, антиоксидантных и противовоспалительных свойств индикаторных БАВ в макроконтуре спектра активности.

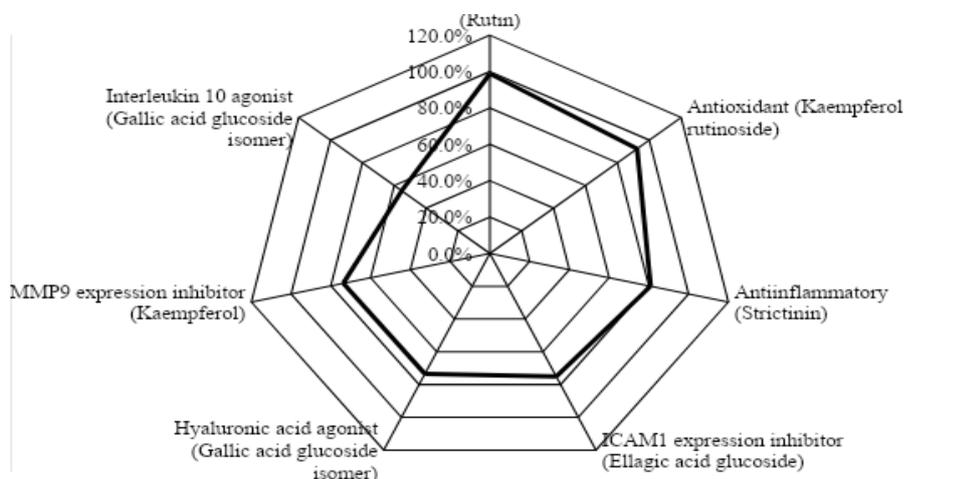


Рисунок 33 – Макроконтура фармакологической активности биоактивных соединений *R. platyacantha*

Анализ результатов компьютерного моделирования прогноза фармакологических свойств фитохимического состава *R. platyacantha* демонстрирует потенциальную фотопротекторную активность, реализуемую комплексом полифенольных соединений путем реализации антиоксидантного, противовоспалительного и антирадикального эффектов. Результаты исследования шиповника широкошипового как природного источника биоактивных соединений, имеющих косметическое значение [72], а также анализ результатов компьютерного моделирования прогноза явились базисом для разработки крема косметического на основе шиповника широкошипового [72].

5.2 Разработка состава, технологии получения и оценка качества крема косметического с шиповником широкошиповым

Подбор дозы действующего вещества проводился с учетом результатов неклинических исследований острой и подострой токсичности, раздражающего и аллергизирующего действия. Подтвержденная в эксперименте безопасность цветков и плодов шиповника широкошипового позволяет использовать его в дозе 1 % и 2 %.

В качестве оптимальной лекарственной формы выбран крем, данная мягкая лекарственная форма имеет преимущества: высокая биодоступность в точке приложения, активная субстанция легко высвобождается из эмульсионной основы, удобство применения, транспортировки и хранения [235-238]. В качестве активной фармацевтической субстанции использовали экстракты цветков (бутонов) и листьев *Rosa platyacantha* в количестве 2 % и 1 % соответственно и масляный экстракт плодов шиповника [182, 239, 240]. Состав и технология получения крема косметического разработаны в рамках рекомендаций ИСН Q8 «Фармацевтическая разработка» [153]. Используются вспомогательные вещества, технологическое назначение которых соответствует их функциональным характеристикам [72, 236].

В таблице 24 представлен рациональный состав крема косметического с шиповником широкошиповым.

Крем косметический содержит липофильную фазу, состоящую из экстракта масляного плодов шиповника, изононил изононаноата, цетеарил оливата и сорбитан оливата. В состав гидрофильной фазы входят: вода очищенная, гидролат розы, концентрат экстрактов цветков (бутонов) и листьев глицерине, ксантановая камедь, которая выполняет функцию гелеобразователя. В качестве консерванта и ароматизатора применено эфирное масло розы. Цетеарил оливат и сорбитан оливат, сукрозы стеарат использованы в качестве эмульгаторов.

Производство крема состоит из следующих технологических стадий: приготовление сырья и материалов, приготовление гидрофильной фазы, приготовление липофильной фазы, приготовление эмульсии и гомогенизация, первичная, вторичная и транспортная упаковки, рисунок 34.

Таблица 24 - Состав крема косметического с шиповником широкошиповым

№ п/п	Наименование ингредиентов	Количество (100 г), г	На серию 5 кг, кг	Функциональное назначение ингредиентов
1	Экстракт из цветков (бутонов) шиповника широкошипового (<i>Rosa platyacantha</i> Schrenk)	2	0,1	Активное вещество
2	Экстракт из листьев шиповника широкошипового (<i>Rosa platyacantha</i> Schrenk)	1	0,05	Активное вещество
3	Масло шиповника	4	0,2	Основа масляной фазы
4	Изононил изонананоат	5	0,25	Смягчающее средство, эмоленг
5	Цетеарил оливат и сорбитан оливат	4	0,2	Эмульгатор, смягчающее средство
6	Сукрозы стеарат	1	0,05	Эмульгатор, смягчающее средство
7	Глицерин	5	0,25	Увлажнитель
8	Ксантановая камедь	0,25	0,0125	Гелеобразователь
9	Масло эфирное розы	0,05	0,0025	Ароматизатор, консервант
10	Гидролат розы	10,0	0,5	Растворитель, основа водной фазы
11	Вода очищенная	остальное	остальное	Растворитель, основа водной фазы

Стадия 1 Подготовка сырья

Подготовленное сырье взвешивают на весах согласно регламенту.

Стадия 2 Приготовление гидрофильной (водной) фазы

В смеситель с паровой рубашкой загружают регламентированное количество экстрактов цветков (бутонов) и листьев шиповника широкошипового, глицерин, воду очищенную, гидролат и ксантановую камедь, перемешивают в течение 15 мин при скорости 1-3 об/мин (набухание камеди). Затем водную фазу нагревают до температуры (50-60) °С в течение 30 мин при скорости перемешивания (30-40) об/мин.

Стадия 3 Приготовление липофильной (масляной) фазы

В смесителе с паровой рубашкой смешивают масляный экстракт из плодов шиповника широкошипового, изононил изонананоат, цетеарил оливат и сорбитан оливат, сукрозы стеарат в регламентированных количествах в течение 30 мин при скорости (30-40) об/мин при температуре (65-70) °С.

Стадия 4 Приготовление эмульсии и гомогенизация.

Полученные смеси гидрофильной фазы (смеситель 1) и липофильной фазы (смеситель 2) объединяют в смесителе с паровой рубашкой при температуре не выше (45-50) °С и перемешивают в течение 30 мин при скорости перемешивания (50-60) об/мин.

Полученную смесь двух фаз гомогенизируют в течение (5-15) мин при скорости перемешивания (1500-2000) об/мин, затем полученную гомогенную массу охлаждают и добавляют масло эфирное розы в качестве отдушки и консерванта в регламентированных количествах, перемешивают в течение 30 мин при скорости перемешивания (30-40) об/мин при температуре (25-30) °С. Готовый продукт качество соответствующее СТ РК.

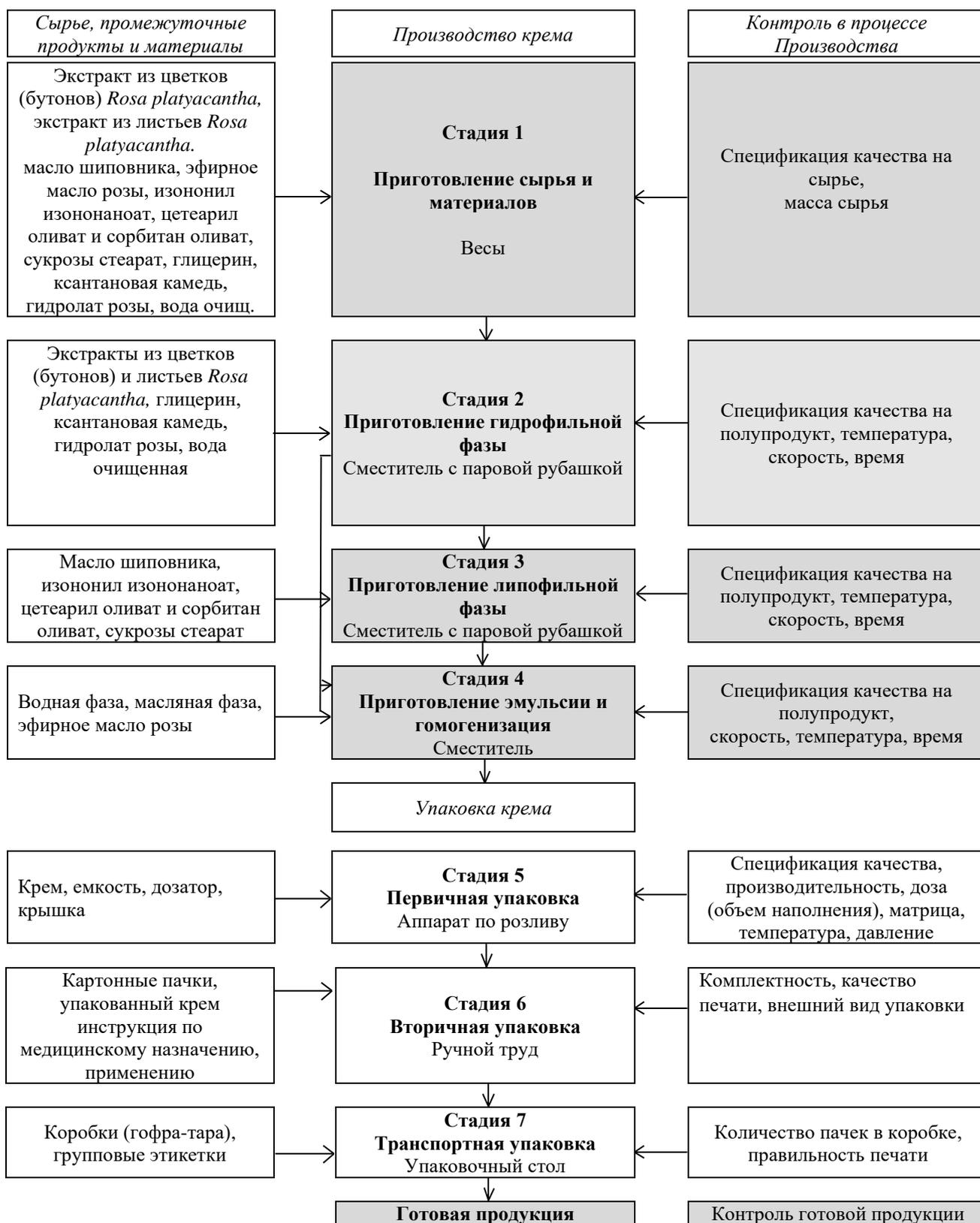


Рисунок 34 – Технологическая схема производства крема с экстрактами *Rosa platyacantha*

Стадия 5 Первичная упаковка.

Полученную массу упаковывают в контейнеры с дозатором и наклеивают этикетку.

Стадия 6. Вторичная упаковка.

Заполненный контейнер упаковывают в коробку вместе с инструкцией для применения.

Стадия 7. Транспортная упаковка. Готовую продукцию упаковывают по 20 шт в гофракороб.

Структурно-механические свойства крема косметического с шиповником широкошиповым

Результаты по изучению реологических свойств разработанного крема косметического представлен в таблице 25, рисунке 35. Установлено, что крем с шиповником широкошиповым имеет пластический тип течения. Свойства образцов крема косметического показывают, что дисперсная система обладает вязкоупругими характеристиками.

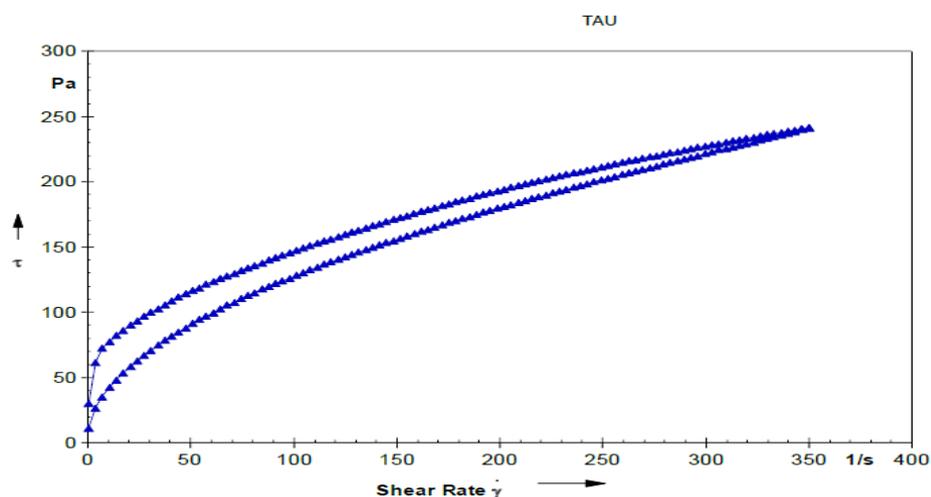


Рисунок 35 - Зависимость напряжения сдвига (τ , Па) от градиента скорости сдвига (γ , s^{-1})

Таблица 25 - Структурно-механические показатели крема

Реологические показатели	Результаты исследования крема косметического
Площадь петли гистерезиса, Па/с	4918.21
Точка течения (Casson I) τ_0 , Па	24.44
Коэффициент динамического разжижения Kd1, %	49,51
Коэффициент динамического разжижения Kd2, %	61,23
Механическая стабильность МС при γ 0.5 s^{-1}	2,91

Изучение поведения разработанного крема при воздействии разных скоростей сдвига, в порядке возрастания скорости сдвига зафиксировали в восходящей кривой течения, деформацию в обратном направлении - по нисходящей кривой. Возникшая петля гистерезиса и величина площади петли гистерезиса свидетельствует о тиксотропных свойствах, которые

характеризуются способностью восстановления системы после её разрушения. Результаты исследования показали, что крем имеет площадь петли гистерезиса - 4918.21 Pa/s, и является высоко тиксотропным с коэффициент динамического разжижения ($Kd1 = 49,51 \%$ и $Kd2 = 61.23 \%$). Площадь петли гистерезиса позволяет предполагать способность крема к намазыванию, т.е равномерному распределению по поверхности кожи. Считается, что чем площадь петли гистерезиса больше, тем лучше распределение крема, соответственно намазываемость лучше.

Для оценки качества крема косметического с шиповником широкошиповым, разработан и утвержден нормативный документ на парфюмерно-косметическую продукцию СТ ТОО 040840006381-01-2022 [241]. СТ ТОО 040840006381-01-2022 соответствует Решению Комиссии таможенного союза от 23 сентября 2011 года № 799. «О принятии технического регламента Таможенного союза ТР ТС 009/2011 "О безопасности парфюмерно-косметической продукции"» [90] и Решению Совета Евразийской экономической комиссии от 29 марта 2019 года № 32 «О внесении изменений в технический регламент Таможенного союза "О безопасности парфюмерно-косметической продукции" (ТР ТС 009/2011)» [91]. Разработанный нормативный документ предъявляет следующие требования к готовому продукту:

В рамках обеспечения потребительских качеств и безопасности крема косметического с шиповником широкошиповым разработаны критерии качества и безопасности по следующим показателям качества:

Органолептические показатели

Внешний вид - крем однородной массы, без посторонних примесей.

Цвет - свойственный цвету используемых ингредиентов крема.

Запах - приятный, свойственный запаху используемых ингредиентов крема.

Физико-химические показатели

Массовая доля воды и массовая доля летучих веществ – находится в диапазоне от 5.0 % до 98.0 %,

pH – находится в диапазоне от 4.0 до 9.0

Термостабильность исследовали заполнением 2/3 части цилиндра объемом 25 см³ испытуемым кремом и термостатируют в течение 24 ч при температуре (40±2) °С. После термостатирования не наблюдалось выделение водной фазы, что показало стабильность крема [136].

По содержанию токсичных элементов, пестицидов и микробиологическим показателям крем косметический не должен превышать уровней, допустимых ТР ТС 021/2011 [92]. Микробиологические показатели - общее количество мезофильных аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов не более 10, КОЕ в 1 г (мл); *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* – не допускается. Токсичные элементы не должны превышать: мышьяк – 5.0 мг/кг; ртуть – 1.0 мг/кг; свинец – 5.0 мг/кг.

Упаковка

Упаковка должна соответствовать требованиям ТР ТС 005/2011 «О безопасности упаковки» [242]. Контейнеры с дозатором из полимерных материалов, допускается использование других контейнеров.

Маркировка

Маркировка проводится в соответствии с требованиями ТР ТС 022/2011 [243].

Условия хранения

Хранить в сухом, прохладном месте, при температуре не выше 25 °С и относительной влажности не выше 65 %.

Срок годности

2 года. По истечении срока годности не использовать.

По разработанным критериям утвержден стандарт организации спецификация качества крема косметического с шиповником широкошиповым (приложение К). Проведена оценка качества готового продукта (таблица 26).

Таблица 26 – Оценка качества крема косметического с шиповником широкошиповым

Показатель качества, единица измерений	Регламентируемые нормы по СТ ТОО 040840006381-01-2022	Результаты исследования
1	2	3
Органолептические показатели:		
Внешний вид	Крем однородной массы, без посторон.примесей	Соответствует
Цвет	Свойственный цвету используемых ингредиентов крема.	Светло бурый
Запах	Приятный, свойственный запаху используемых ингредиентов крема	Приятный, свойственный сырью шиповника широкошипового
Физико-химические показатели:		
Массовая доля влаги и летучих веществ, %	От 5.0 до 98.0	47.4
pH	От 4.0 до 9.0	5,75
Термостабильность	Стабилен	Соответствует
Микробиологические:		
Количество мезофильных аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов, КОЕ в 1г	Не более 10 ²	Отсутствует
<i>Candida albicans</i> , в 0.5 г или 0.5 мл	Не допускается	Отсутствует
<i>Escherichia coli</i> , в 0.5 г или 0.5 мл	Не допускается	Отсутствует
<i>Staphylococcus aureus</i> , в 0.5 г или 0.5 мл	Не допускается	Отсутствует
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , в 0.5 г или 0.5 мл	Не допускается	Отсутствует
Токсичные элементы, мг/кг, не более:		
Свинец, мг/кг	Не более 5.0	Отсутствует
Мышьяк, мг/кг	Не более 5.0	Отсутствует
Ртуть, мг/кг	Не более 1.0	Отсутствует
Масса нетто содержимого контейнера, г	Не менее 100	100,2
Контроль упаковки	Упаковка должна быть безопасной	Соответствует

Продолжение таблицы 26

1	2	3
Контроль маркировки	Маркировка нанесена на государственном и русском языках. Способы и средства нанесения маркировки не влияют на качество и безопасность упакованного продукта	Соответствует
Условия хранения	Хранить в сухом, прохладном месте, при температуре не выше 25°C.	Соответствует

Качество готового продукта подтверждены протоколами испытаний в аттестованной ИПКАЛ ТОО «Fitoleum» (г. Есик), согласно удостоверению качества (приложение Л) произведенная продукция соответствует требованиям разработанного СТ ТОО 040840006381-01-2022 (Приложение К) [241, 244], результаты исследования представленных параметров качества находятся в пределах регламентируемых норм.

5.3 Валидация опытно-промышленного производства крема косметического с шиповником широкошиповым

Для надлежащего производства косметического продукта оценены критические стадии технологического процесса при помощи оценки рисков на технологических линиях. Успешно проведен перенос технологии в опытно-промышленные масштабы ТОО «Жайик АС», установлены регламентируемые нормы технологических параметров, разработан опытно-промышленный регламент (приложение М).

На основании разработанного опытно-промышленного регламента выпущены 3 пилотные серии продукта (ККШШ01.2021, ККШШ 02.2021, ККШШ03.2021, Приложение Н) по 5 кг. Согласно требованиям GMP валидация технологического процесса предполагает предварительную квалификацию используемого оборудования и валидацию/верификацию аналитических методик. Данные мероприятия проведены успешно [245, 246].

В таблице 27 представлен план валидации технологического процесса производства крема косметического с шиповником широкошиповым, в котором определены критические стадии технологии получения крема, а также исследуемые технологические параметры. На основании полученных данных разработаны протокол и отчет валидации технологического процесса (Приложение Н) [151].

Регламентированное количество ингредиентов (экстракт цветков и/или бутонов шиповника широкошипового (*Rosa platyacantha* Schrenk), экстракт листьев шиповника широкошипового, гидролат, воду очищенную, глицерин, ксантановую камедь) загрузили в смеситель с паровой рубашкой № 1 и осуществили операцию набухания в течение 15 мин при перемешивании со скоростью (1-3) об/мин, контроль за параметром осуществляли каждую мин.

Валидация параметра проводили на 3х последовательных сериях (рисунки 36-38).

Таблица 27 - План валидации технологического процесса крема косметического с шиповником широкошиповым

Стадия / операция	Критический параметр	Отбор образцов	Критерии приемлемости	Метод измерения
Стадия 1. Подготовка сырья	Количество загружаемого вещества	1	Регл-н количество	Весы
	Порядок введения ингредиентов	1	Регл-н количество	Весы
Стадия 2. Приготовление водной фазы	Время набухания ингредиентов	1	15 мин	Таймер
	Скорость перемешивания при набухании	15	1-3 об/мин	Прибор учета скорости
	Температура нагрева	15 (3 точки замера)	50-60 °С	Термометр
	Время нагрева	1	30 мин	Таймер
	Скорость смешивания	15	30-40 об – мин	Прибор учета скорости
Стадия 3 Приготовление масляной фазы	Температура нагрева		65-70 °С	Термометр
	Время нагрева		30 мин	Время
	Скорость смешивания		30-40 об – мин	Прибор учета скорости
Стадия 4 Приготовление эмульсии и гомогенизация.	Охлаждение до температуры		45-50 °С	Термометр
	Скорость смешивания		50-60 об/мин	Прибор учета скорости
	Время смешивания		30 мин	Время
	Время гомогенизации		5-15 мин	Время
	Скорость смешивания		1500 -2000 об/мин	Прибор учета скорости
	Время перемешивания при введении эфирного масла		30 мин	Время
	Скорость смешивания		30-40 об/мин	Прибор учета скорости
	Температура смешивания		25-35 °С	Термометр
	Однородность		Однороден, без видимых вкраплений	Предметное стекло
рН		4-9	рН метр	

Оценка заданных параметров свидетельствует о стабильности технологической операции «Набухание». При исследовании скорости смесителя стандартное отклонение не превышало 2,0 %, контрольные карты находятся в пределах регламентируемых норм, индексы возможности процесса свидетельствуют о статистической управляемости процесса - $C_p (1,75) \geq C_{pk} (1,58) \geq 1,3$ (серия 1), $C_p (2,11) \geq C_{pk} (1,90) \geq 1,3$ (серия 2), $C_p (1,75) \geq C_{pk} (1,70) \geq 1,3$ (серия 3), рисунки 36-38.

Затем реактор 1 нагревали до температуры (50-60) °С в течение 30 мин при (30-40) об/мин, контроль параметра осуществляли каждые 2 мин. Оценка заданных параметров свидетельствует о стабильности технологической стадии. При исследовании скорости смесителя и температуры содержимого реактора

стандартное отклонение не превышало 2,0 %, контрольные карты находятся в пределах регламентируемых норм, индексы возможности процесса свидетельствуют о статистической управляемости процесса: скорость смесителя представлена на рисунках 39-41 - $C_p (1,50) \geq C_{pk} (1,40) \geq 1,3$ (серия 1), $C_p (1,50) \geq C_{pk} (1,50) \geq 1,3$ (серия 2), $C_p (1,50) \geq C_{pk} (1,45) \geq 1,3$ (серия 3) (рисунки; температура содержимого реактора представлена на рисунках 42-44 - $C_p (2,21) \geq C_{pk} (1,90) \geq 1,3$ (серия 1), $C_p (2,38) \geq C_{pk} (2,20) \geq 1,3$ (серия 2), $C_p (3,70) \geq C_{pk} (3,65) \geq 1,3$.

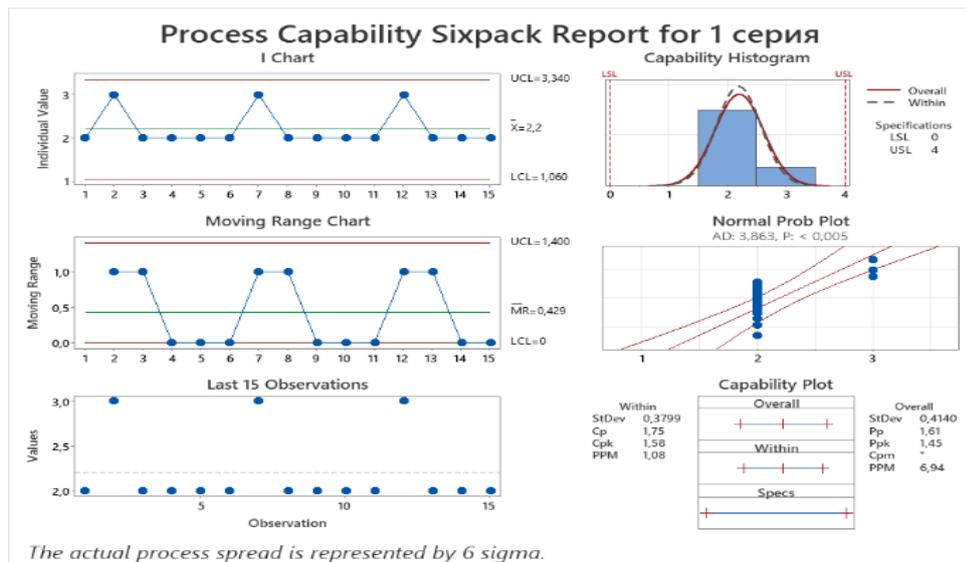


Рисунок 36 - Контрольные карты скорости смешивания на стадии приготовления водной фазы операция набухание (серия 1)

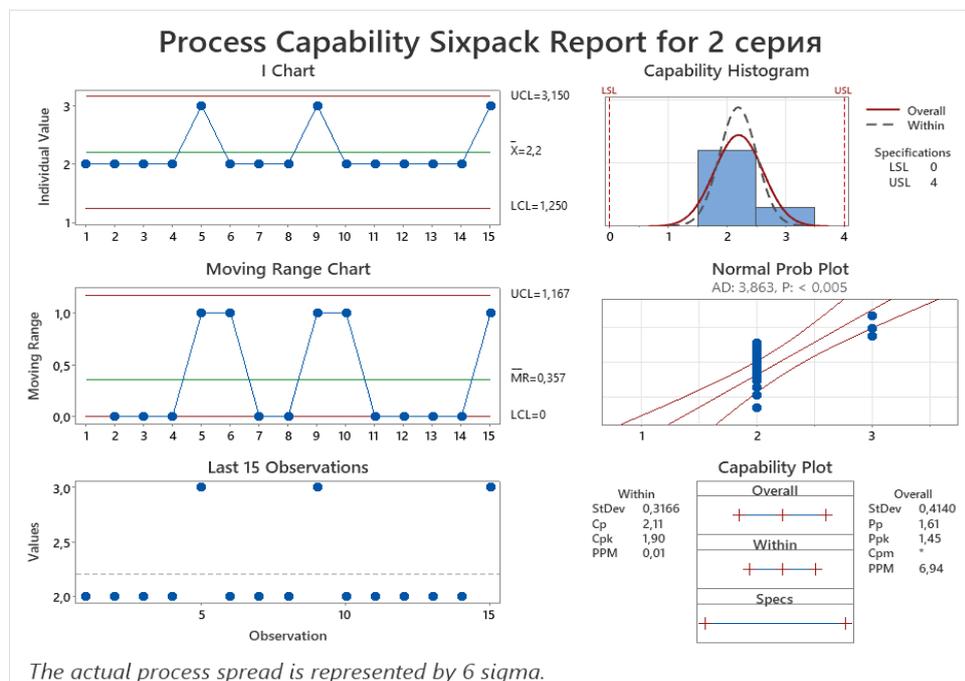


Рисунок 37 - Контрольные карты скорости смешивания на стадии приготовления водной фазы операция набухание (серия 2)

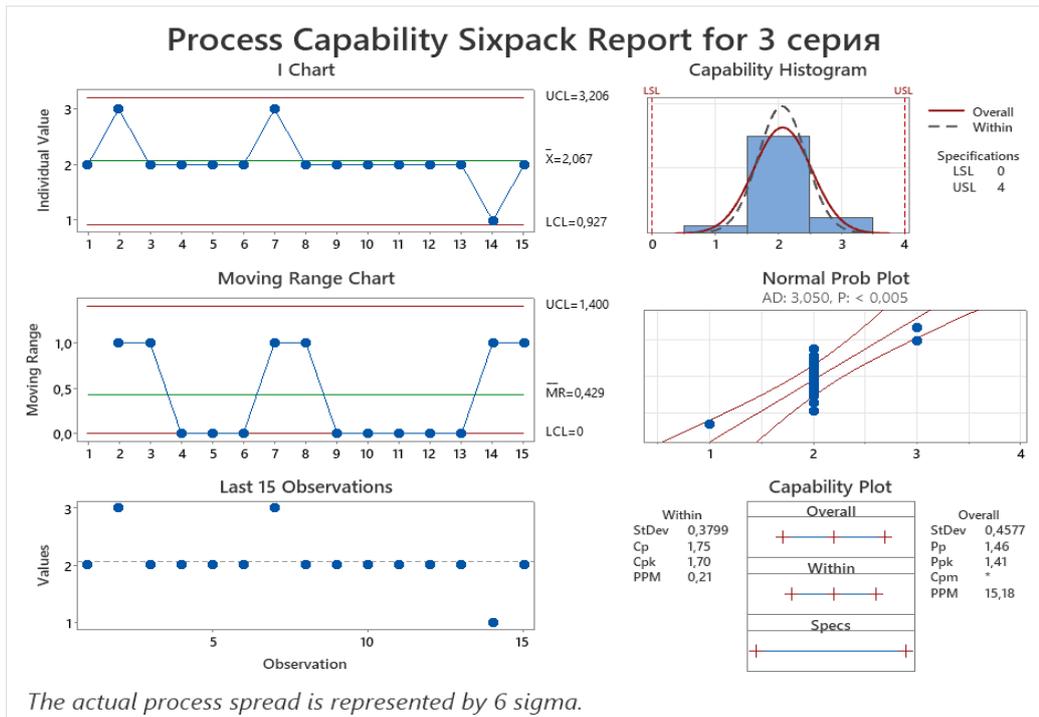


Рисунок 38 - Контрольные карты скорости смешивания на стадии приготовления водной фазы операция набухание (серия 3)

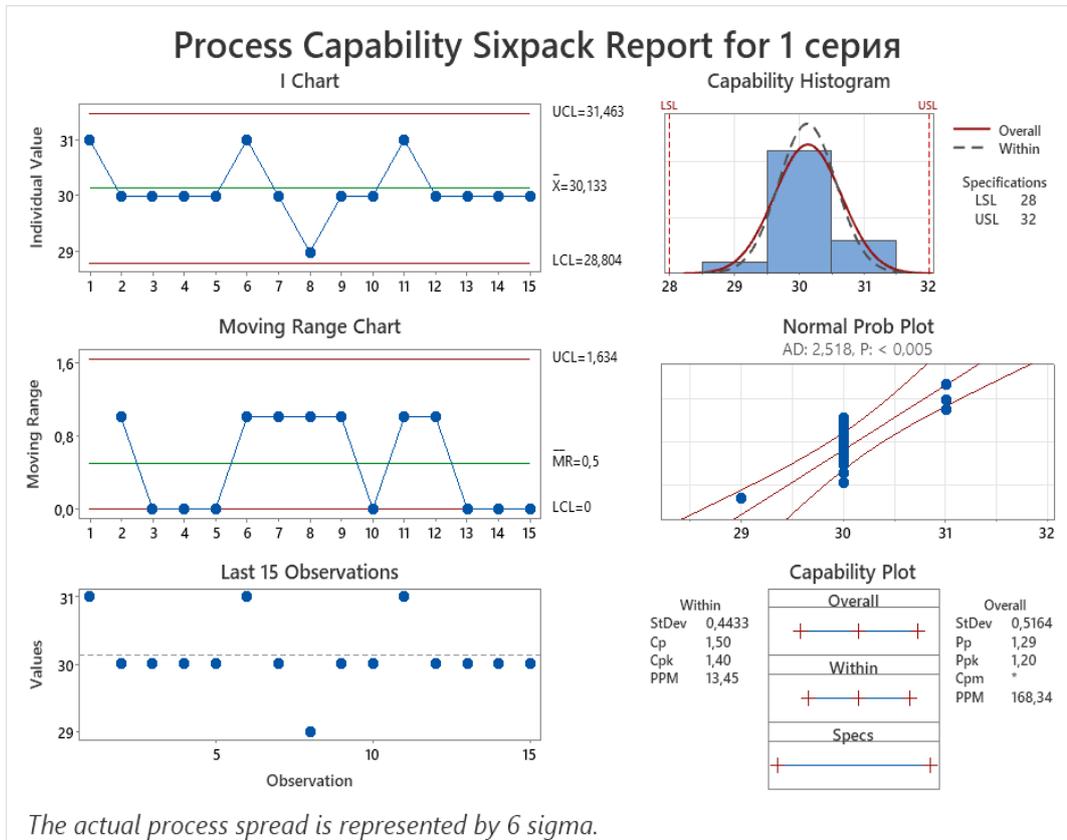


Рисунок 39 - Контрольные карты скорости смешивания на стадии приготовления водной фазы (серия 1)

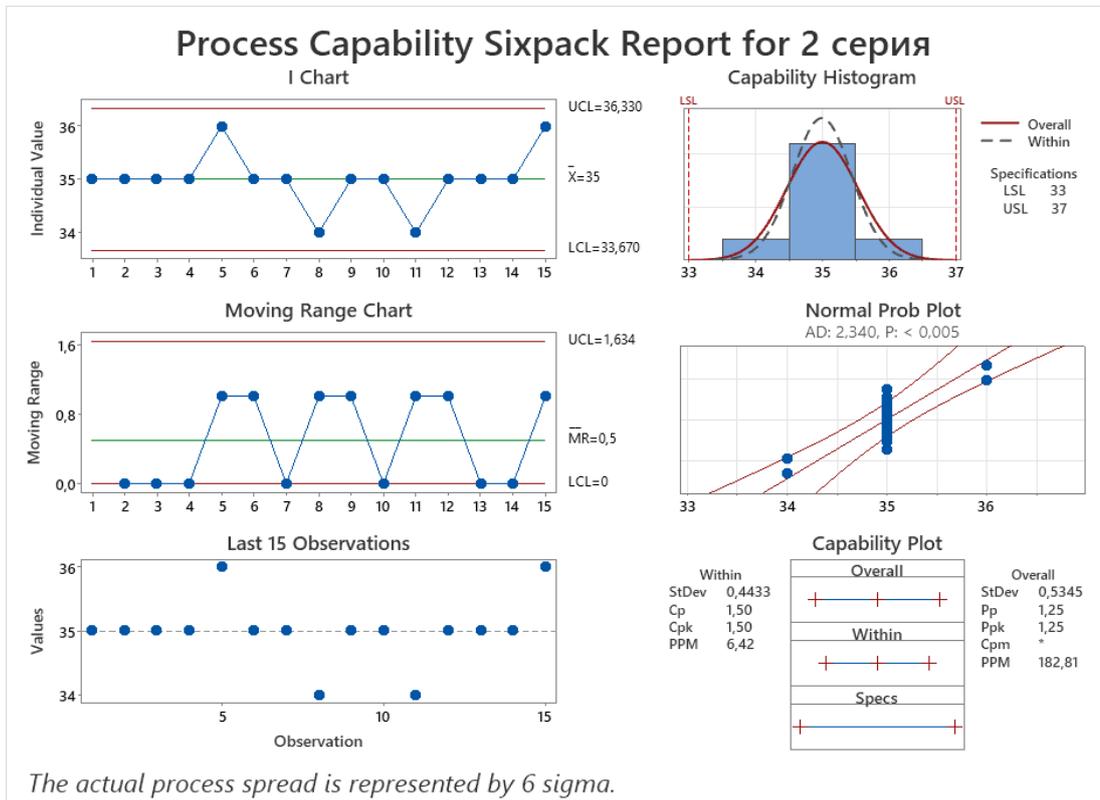


Рисунок 40 - Контрольные карты скорости смешивания на стадии приготовления водной фазы (серия 2)

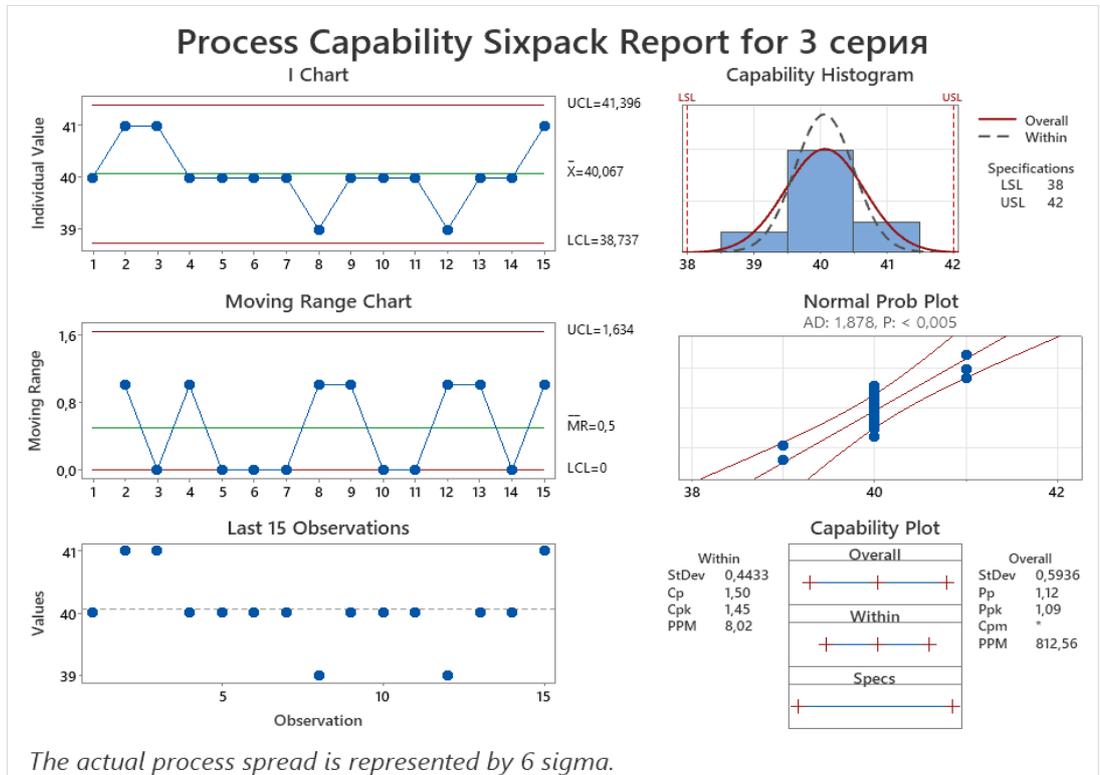


Рисунок 41 - Контрольные карты скорости смешивания на стадии приготовления водной фазы (серия 3)

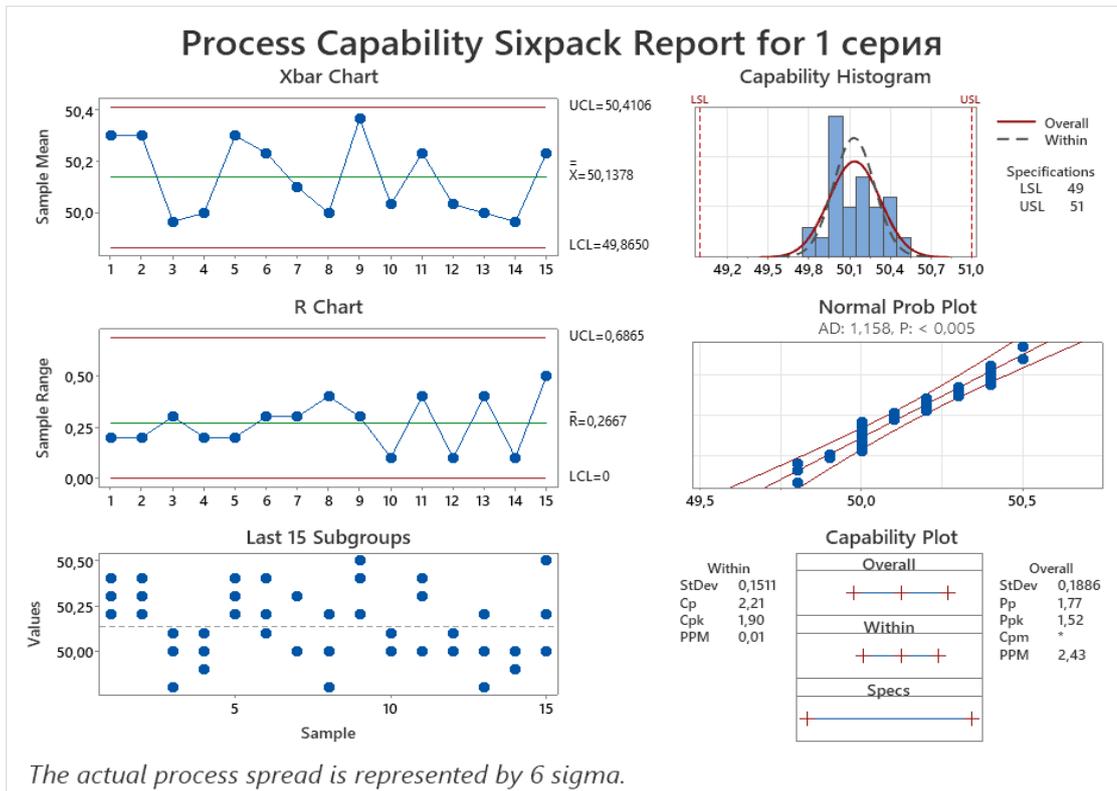


Рисунок 42 - Контрольные карты температуры содержимого реактора с паровой рубашкой на стадии приготовления водной фазы (серия 1)

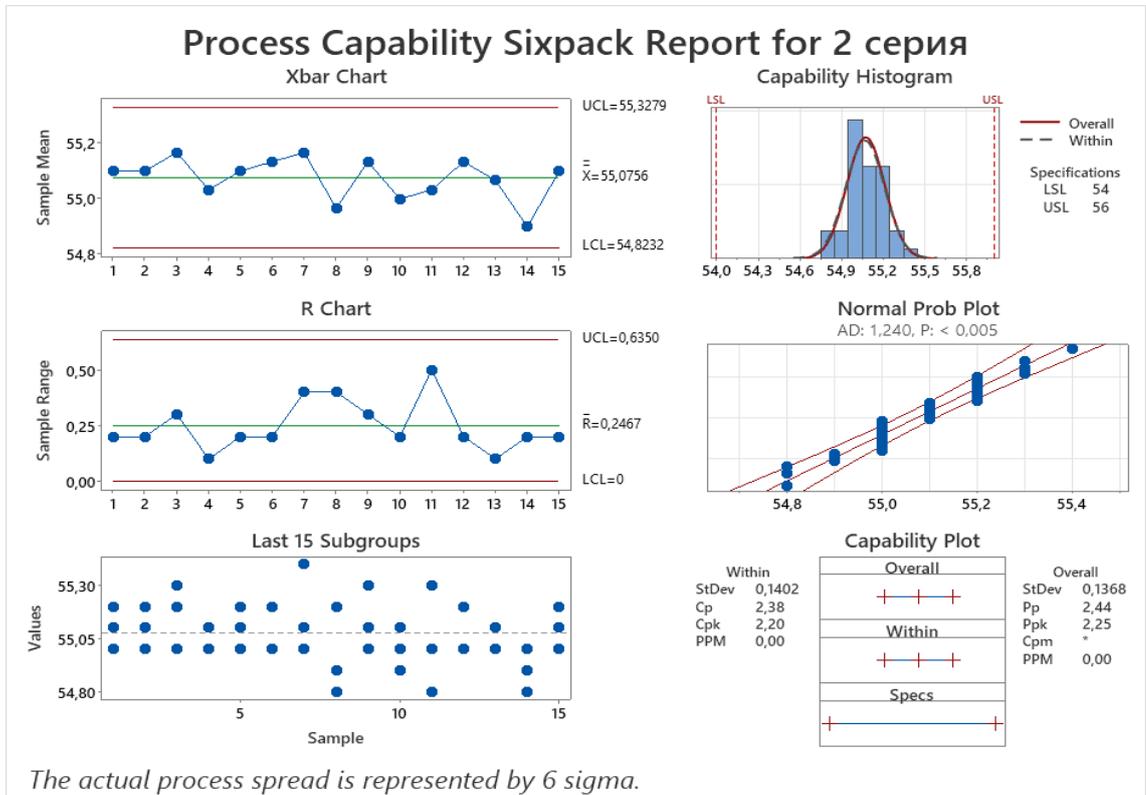


Рисунок 43 - Контрольные карты температуры содержимого реактора с паровой рубашкой на стадии приготовления водной фазы (серия 2)

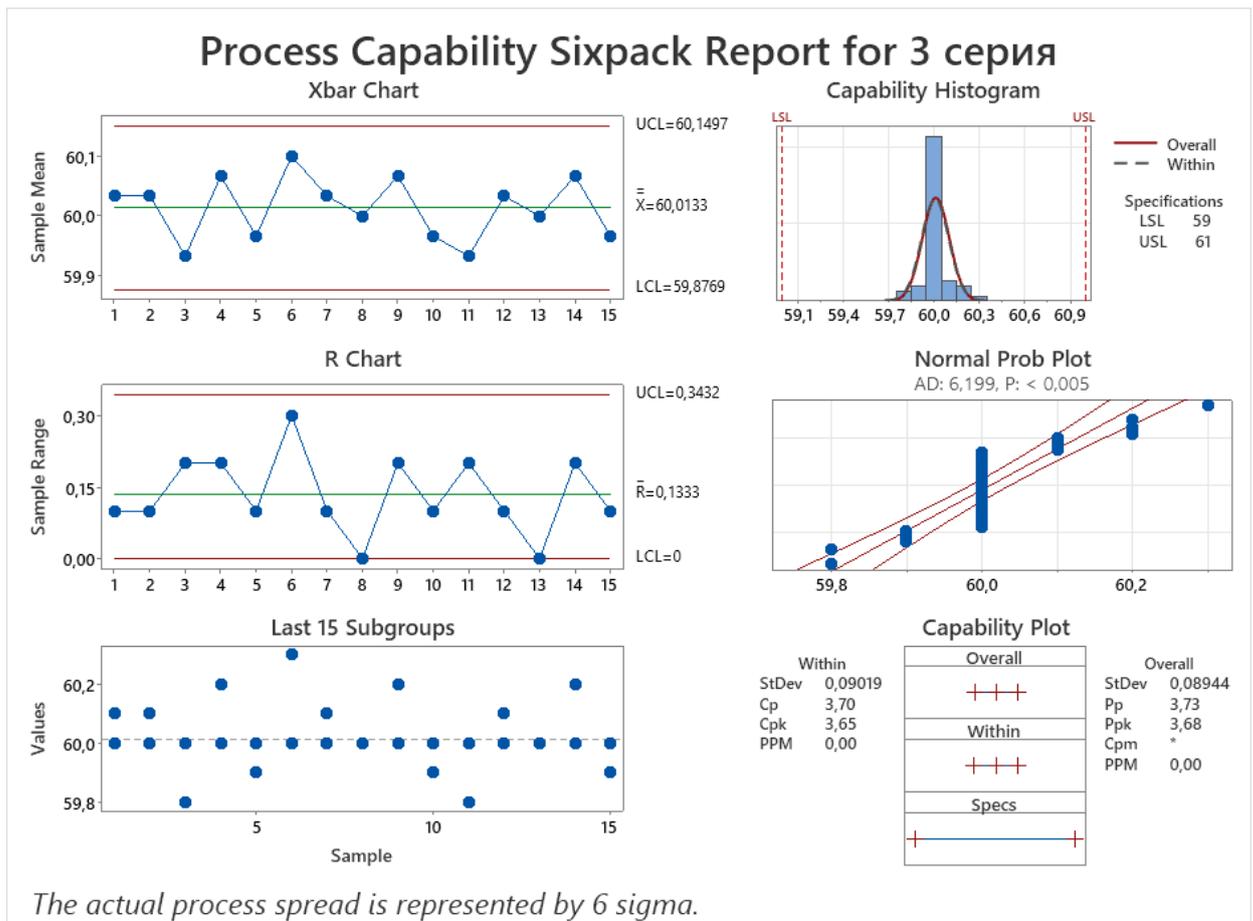


Рисунок 44 - Контрольные карты температуры содержимого реактора с паровой рубашкой на стадии приготовления водной фазы (серия 3)

На стадии «Приготовления масляной фазы» в смеситель с паровой рубашкой № 2 загружают регламентируемое количество масляного экстракта из плодов шиповника широкошипового (*Rosa platyacantha* Schrenk), изононила изононаноата, цетеарила оливата и сорбитана оливата, сукрозы стеарата и смешивают в течение 30 мин при скорости перемешивания (30-40) об/мин при температуре (65-75) °С. Оценка заданных параметров свидетельствует о стабильности технологической стадии, полученная масса однородна. При исследовании скорости смесителя и температуры содержимого реактора №2 стандартное отклонение не превышало 1,0 %, контрольные карты находятся в пределах регламентируемых норм, индексы возможности процесса свидетельствуют о статистической управляемости процесса: скорость смесителя представлена на рисунках 45-47 - $C_p (1,32) \geq C_{pk} (1,32) \geq 1,3$ (серия 1), $C_p (1,50) \geq C_{pk} (1,45) \geq 1,3$ (серия 2), $C_p (1,50) \geq C_{pk} (1,45) \geq 1,3$ (серия 3) (рисунки; температура содержимого реактора №2 представлена на рисунках 48-50 - $C_p (1,78) \geq C_{pk} (1,72) \geq 1,3$ (серия 1), $C_p (2,31) \geq C_{pk} (2,25) \geq 1,3$ (серия 2), $C_p (3,70) \geq C_{pk} (3,56) \geq 1,3$.

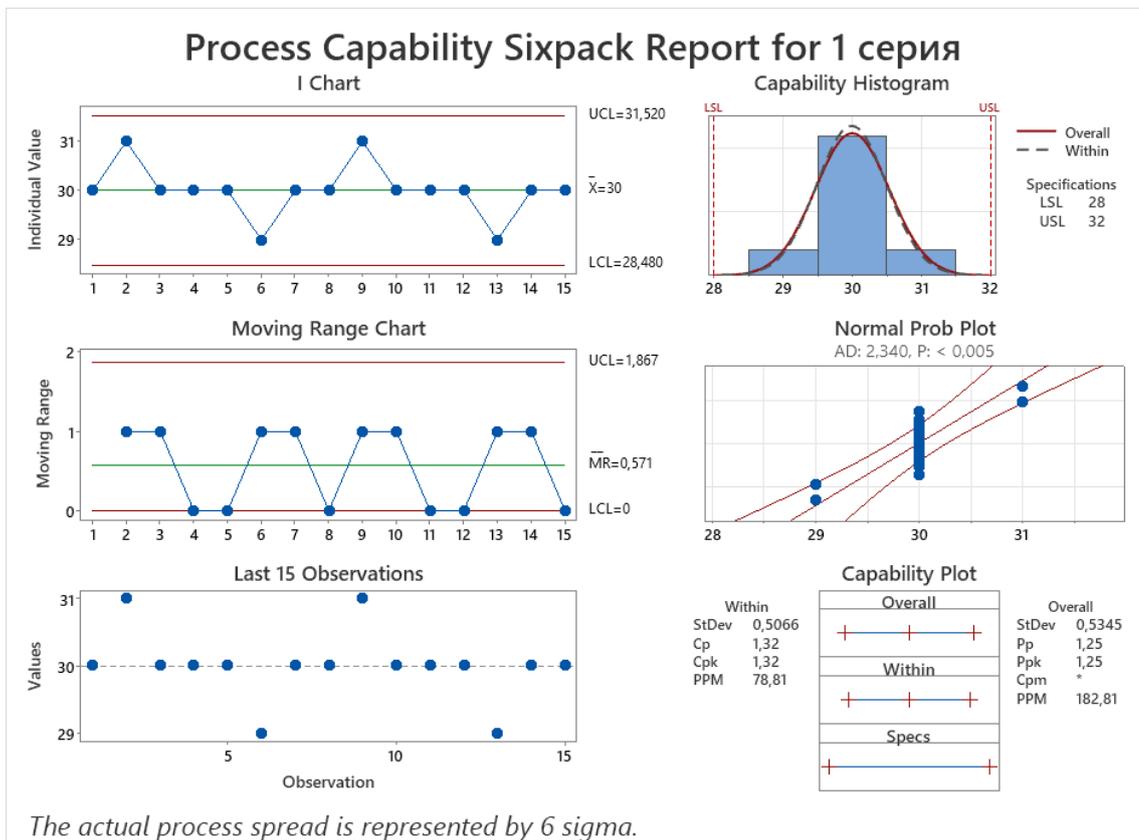


Рисунок 45 - Контрольные карты скорости смешивания реактора №2 на стадии приготовления масляной фазы (серия 1)

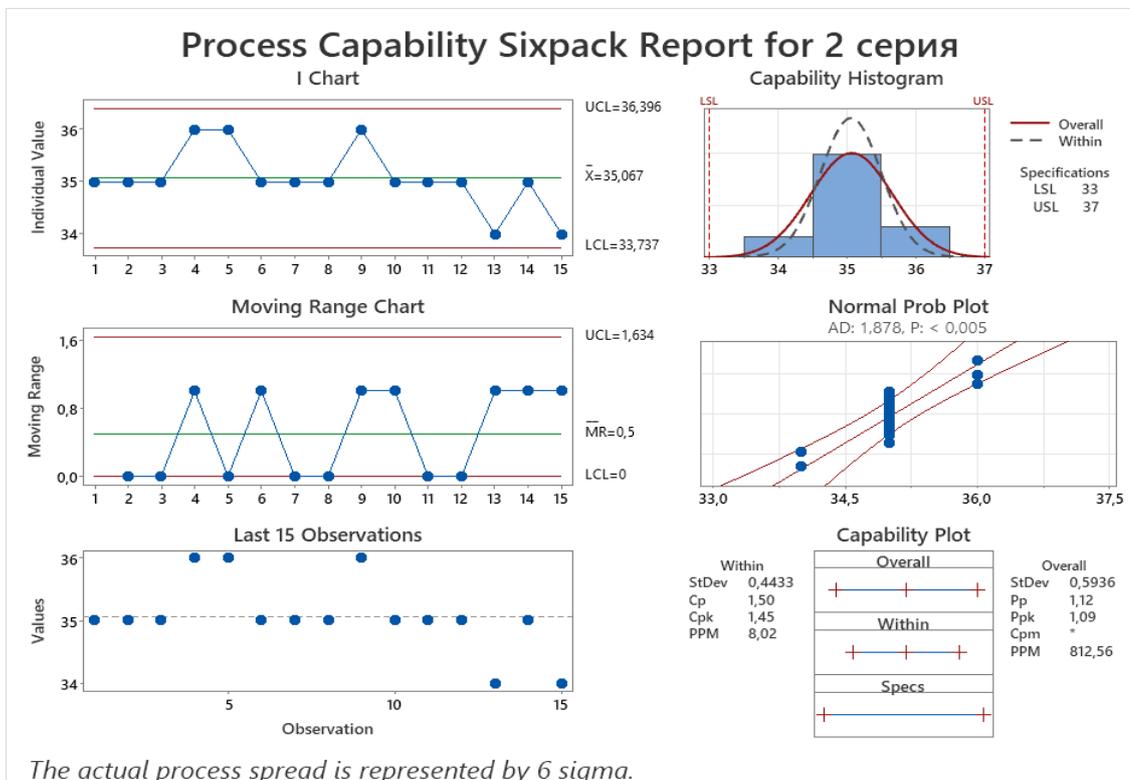


Рисунок 46 - Контрольные карты скорости смешивания реактора №2 на стадии приготовления масляной фазы (серия 2)

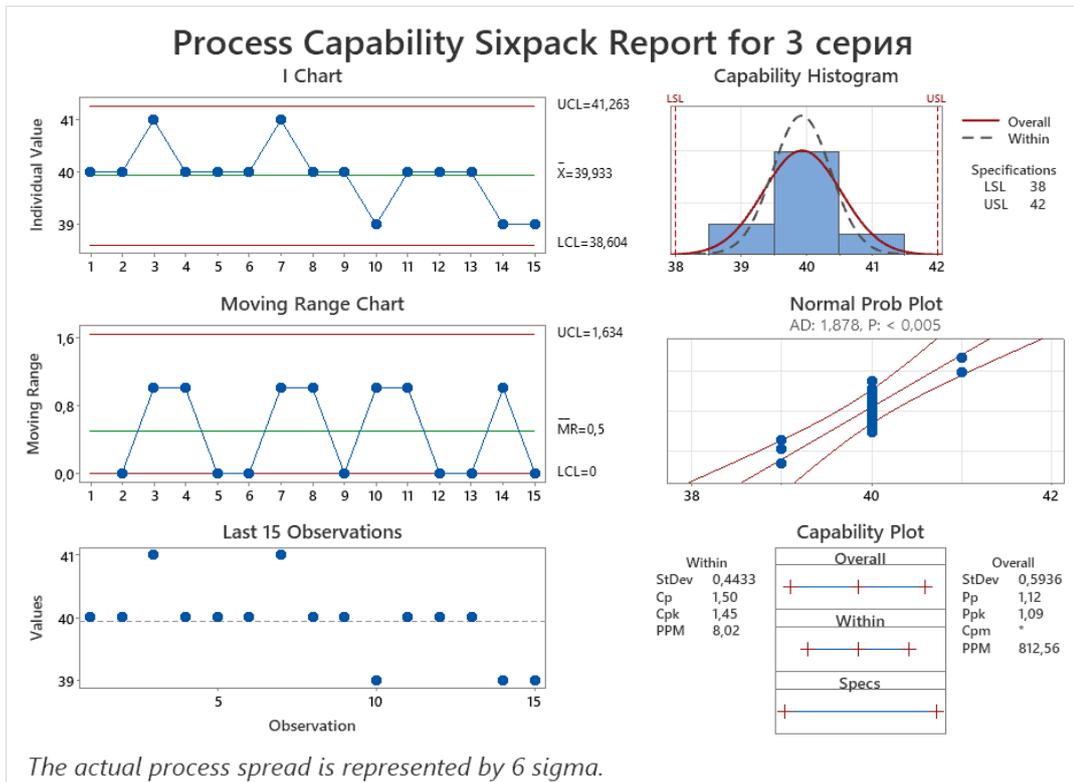


Рисунок 47 - Контрольные карты скорости смешивания реактора №2 на стадии приготовления масляной фазы (серия 3)

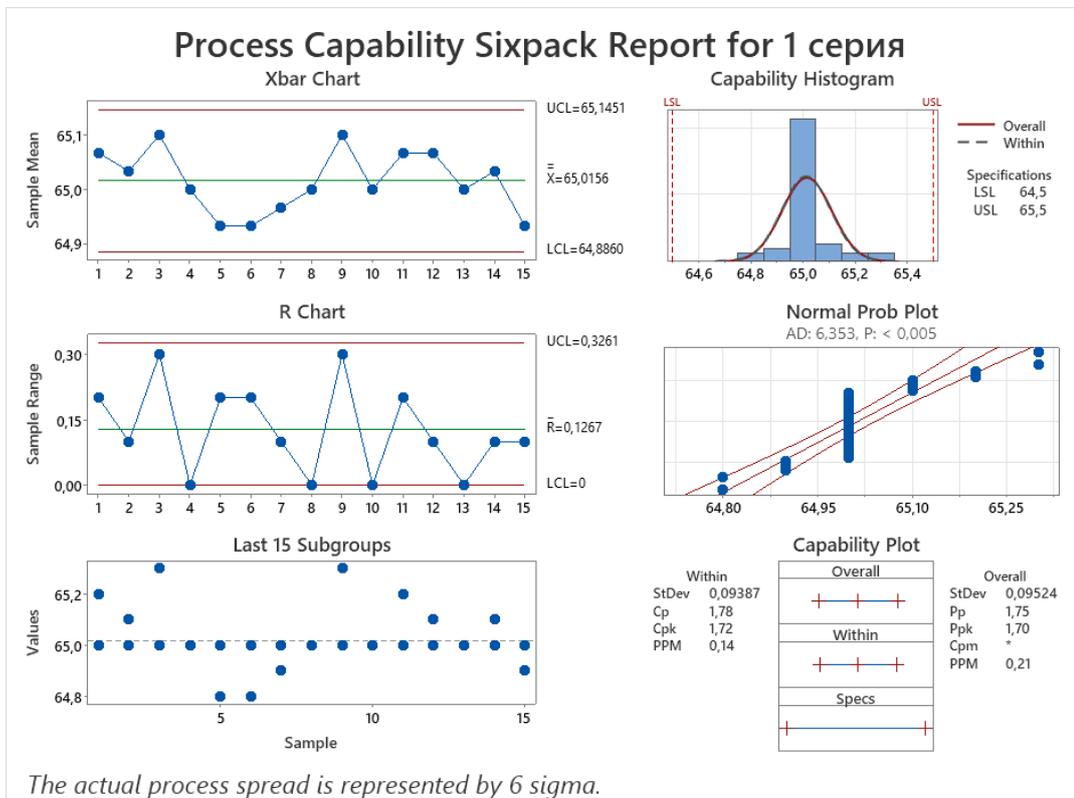


Рисунок 48 - Контрольные карты температуры содержимого реактора с паровой рубашкой №2 на стадии приготовления масляной фазы (серия 1)

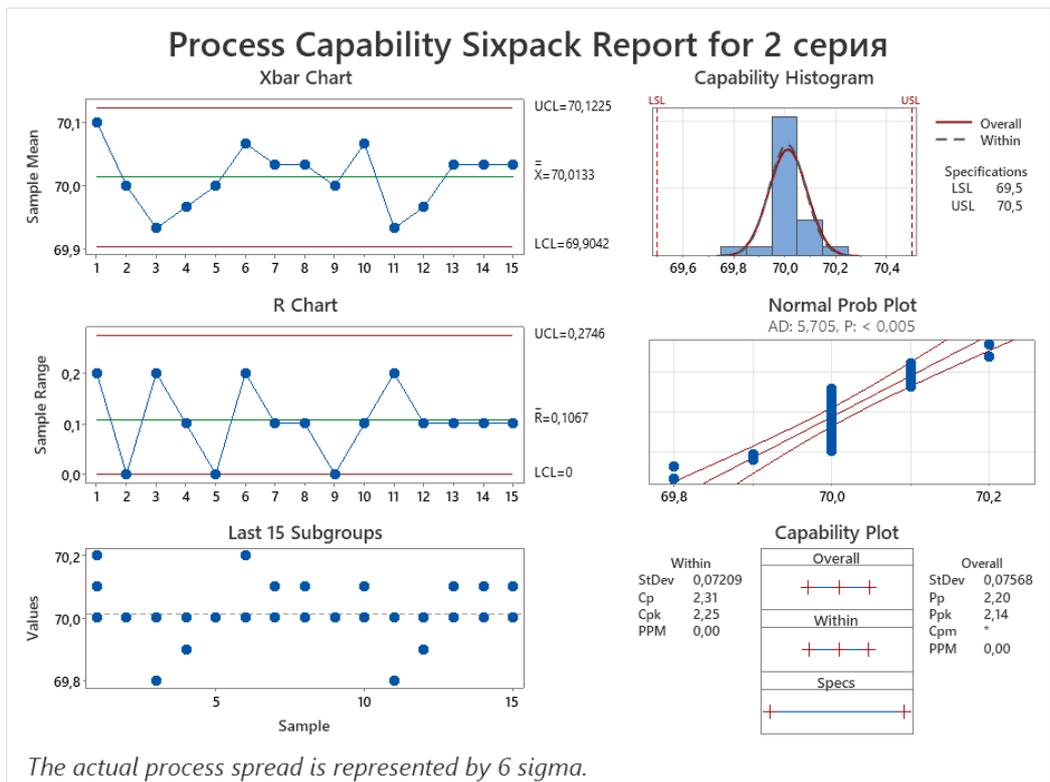


Рисунок 49 - Контрольные карты температуры содержимого реактора с паровой рубашкой №2 на стадии приготовления масляной фазы (серия 2)

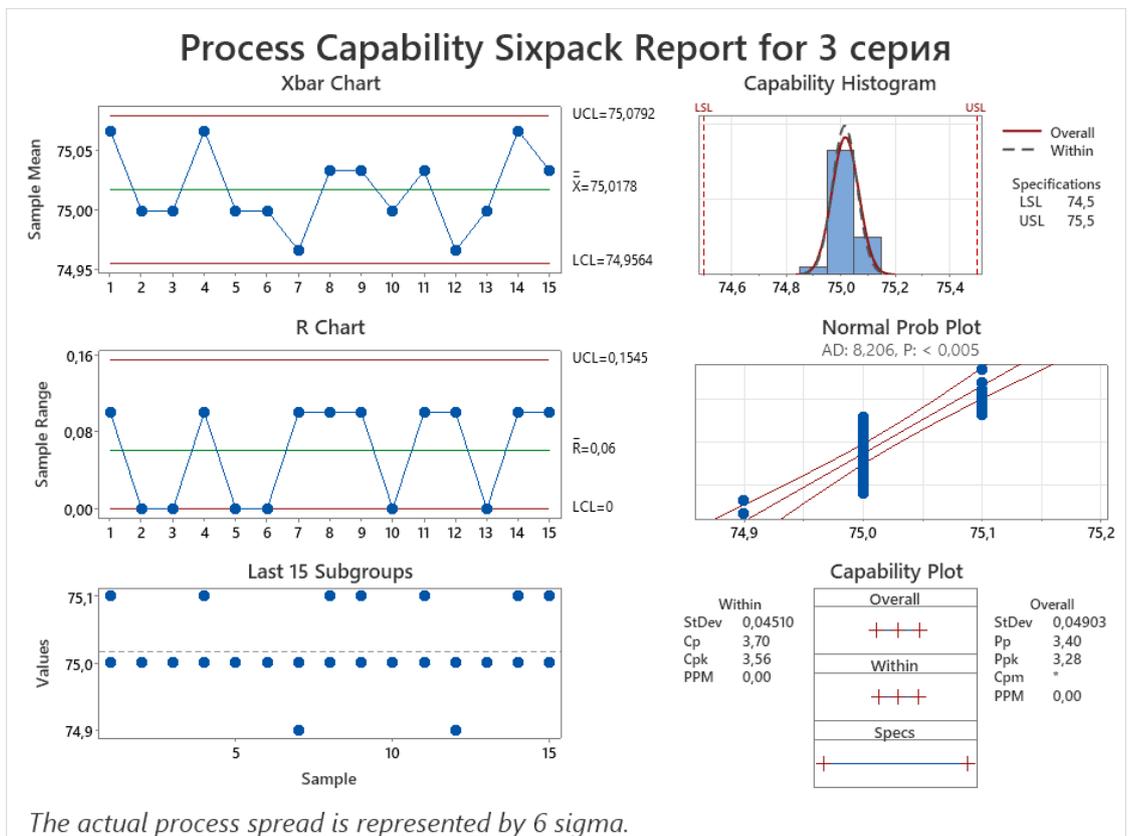


Рисунок 50 - Контрольные карты температуры содержимого реактора с паровой рубашкой №2 на стадии приготовления масляной фазы (серия 3)

На стадии «Приготовление эмульсии и гомогенизация» полученные смеси из первого и второго реакторов объединили и перемешивали в течение 30 мин при (30-40) об/мин и затем подвергали гомогенизации в течение (5-15) мин при 2000 об/мин. Далее массу остудили до температуры (30-40) °С и вводили масло эфирное шиповника широкошипового (*Rosa platyacantha* Schrenk) в качестве отдушки и консерванта в регламентированных количествах, перемешивали в течение 30 мин при скорости (50-60) об/мин. Полученный крем анализировали по спецификации качества. Исследуемые параметры находятся в пределах регламентируемых норм, относительное стандартное отклонение не превышает (1-2) %, индексы возможности процесса превышают значения 1,3. (рисунки 51-53). Полученный продукт исследования в реакторе 9 точках, результаты анализа показали, что масса крема представляет собой однородная масса, без посторонних примесей, по цвету и запаху соответствует используемым ингредиентам, массовая доля воды и массовая доля летучих веществ находится в диапазоне от (45-55) %, рН – от 4,5 до 5,5, термостабилен.

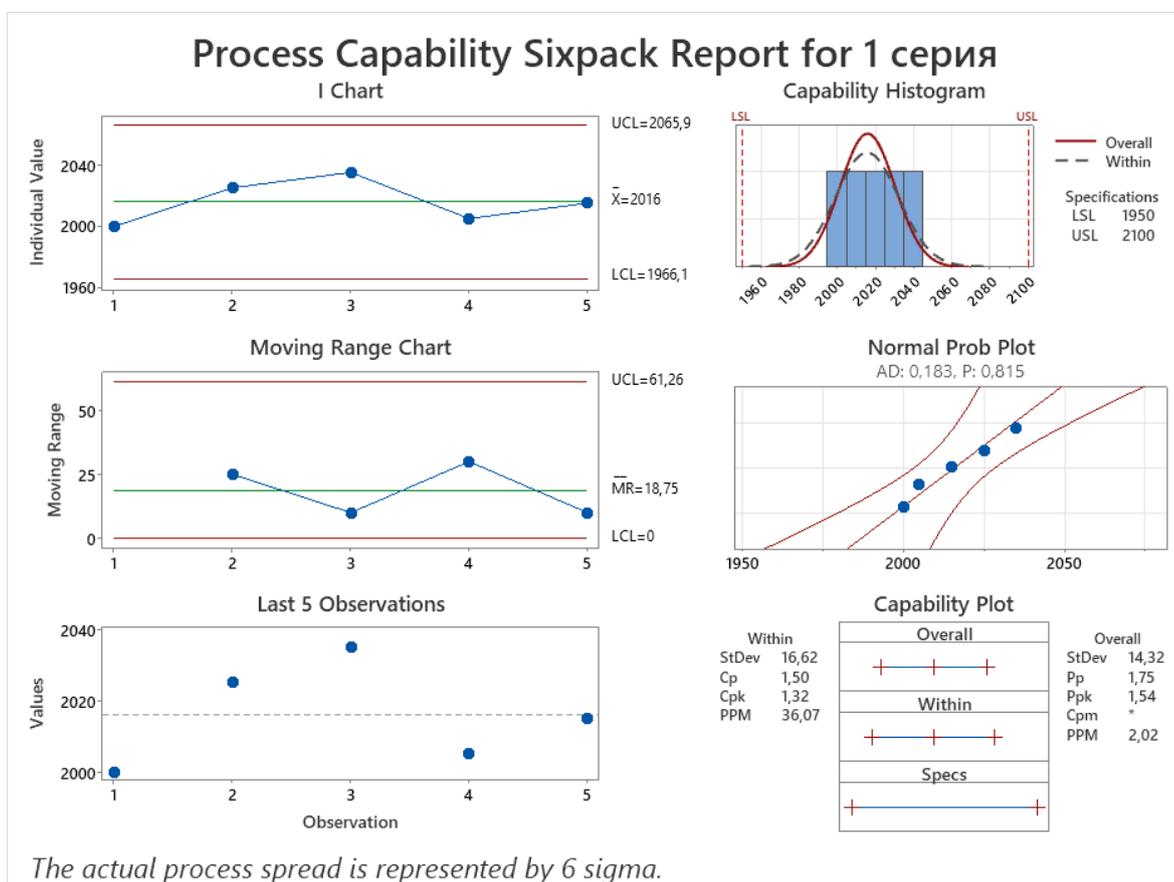


Рисунок 51 - Контрольные карты скорости смешивания на стадии гомогенизации (серия 1 – 5 мин)

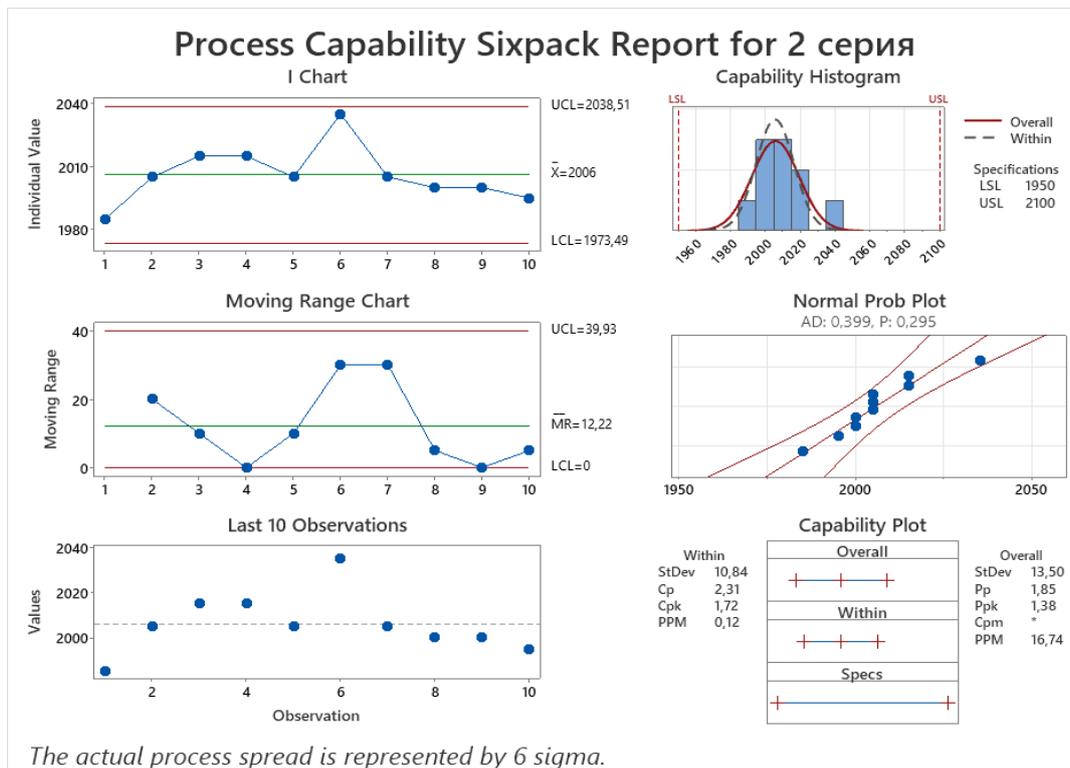


Рисунок 52 - Контрольные карты скорости смешивания на стадии гомогенизации (серия 2 – 10 мин)

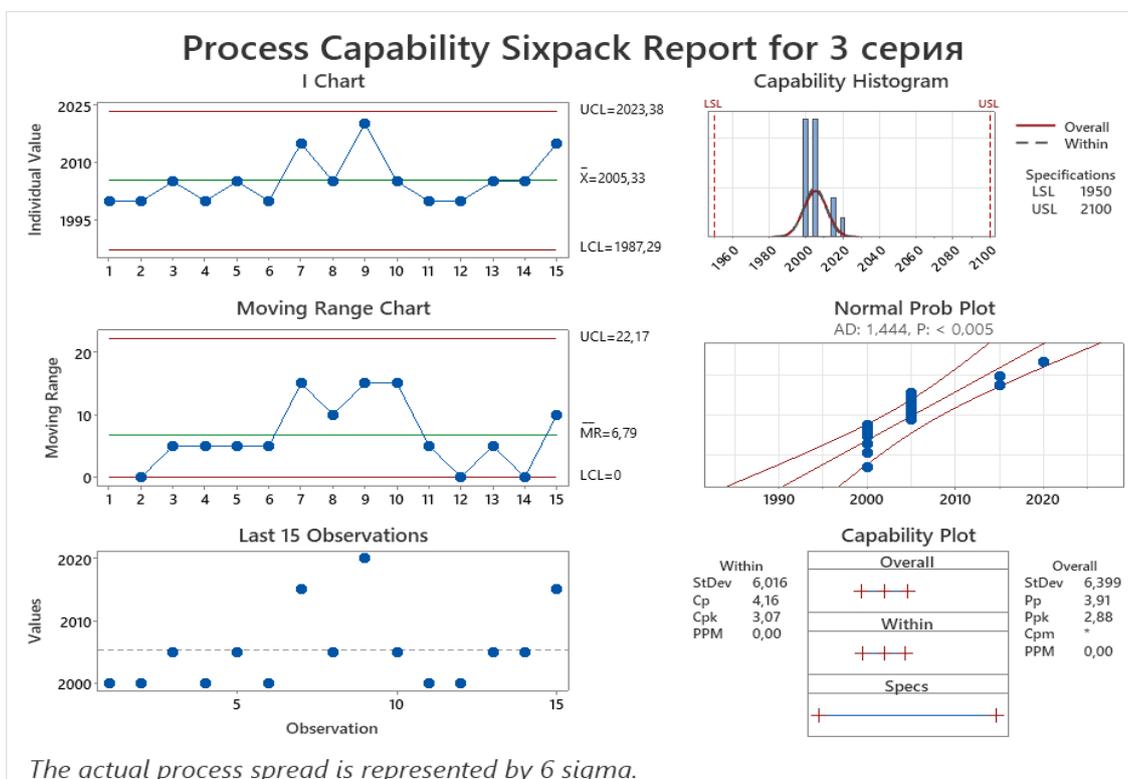


Рисунок 53 - Контрольные карты скорости смешивания на стадии гомогенизации (серия 3 – 15 мин)

Валидация процесса получения крема косметического с шиповником широкошиповым прошла успешно на трех последовательных пилотных сериях.

5.4 Исследования стабильности, установление срока и условий хранения крема косметического

Объектом исследования является крем косметический с шиповником широкошиповым полученного на опытно-промышленном оборудовании ТОО «Жайик-AS». Программа исследований стабильности представлена в таблице 28 при температуре (25 ± 2) °С, относительной влажности (65 ± 5) %. Испытания готового продукта проводили в упаковке, применяемой для хранения и реализации.

Таблица 28 – План проведения долгосрочных испытаний стабильности крема косметического с шиповником широкошиповым

Наименование продукта	Номер серии	Дата производства	Периодичность исследования, мес.
Крем косметический с шиповником широкошиповым	01-ККШШ-2021	2022	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
	02- ККШШ -2021	2022	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24
	03- ККШШ -2021	2022	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24

В Приложении Ю представлены динамика изменений параметров качества в соответствии со спецификациями стабильности за период исследований. Дизайн исследования стабильности крема косметического с шиповником широкошиповым включает параметры: описание, массовая доля воды и массовая доля летучих веществ, рН, термостабильность, масса содержимого упаковки, микробиологическая чистота.

На протяжении срока исследования стабильности качественные и количественные показатели крема косметического с шиповником широкошиповым находятся в пределах регламентируемых норм.

5.5 Технико-экономическое обоснование инвестиционного проекта по производству крема косметического с шиповником широкошиповым

Паспорт проекта

Указанный в Таблице 29 отражает общие данные по проекту, и включает в себя наименование, цель и задачи проекта, место реализации, период реализации, описание продукта, характеристика продукта мощность, общую стоимость, издержки, а также источники финансирования проекта [247].

Проект будет реализован на базе многопрофильного фармацевтического предприятия – ТОО «Жайик-AS», по адресу г. Алматы, пр. Гагарина 10. Помещение предприятия по данному адресу занимает полезную площадь 1056 м², на первом и подвальном этажах жилого здания – многоквартирного жилого дома. Реализация проекта планируется к проведению частично в рецептурно-производственном отделе предприятия на первом этаже, где будет происходить административное и управленческая деятельность по проекту (общей площадью 100 м²) и в отдельном помещении в подвальном этаже, где будет

осуществляться непосредственное производство продукции (общей площадью 50 м²).

Таблица 29 – Паспорт проекта

Наименование проекта	Производство Парфюмерно-косметической продукции - крема косметического с экстрактами <i>Rosa Platyacantha S.</i>
Наименование заявителя	ТОО «Жайик-AS»
Наименование исполнителя	Сабитов А.С.
Место реализации проекта	г. Алматы, пр. Гагарина, 10
Цель проекта	Производство крема косметического для лица с экстрактами <i>Rosa Platyacantha S.</i> в ТОО «Жайик-AS».
Задачи проекта	Обоснование целесообразности производства Парфюмерно-косметической продукции на основе нового растительного сырья в качестве БАВ, Получение инвестиционного финансирования, Внедрение проекта согласно ТЭО
Период реализации проекта	5 лет, с 2022-2027 гг.
Масштаб проекта	Полу автоматическая линия по производству косметической продукции
Производимый продукт	Крем косметический с экстрактами <i>Rosa Platyacantha S.</i>
Мощность проекта	8000 уп. в квартал
Планируемая общая стоимость проекта, в том числе:	47734 тыс. тг.
Реконструкция помещения	4000 тыс. тг.
Оборудование	20000 тыс. тг.
Материалы и субстанции	12510 тыс. тг.
Обучение персонала	3730 тыс. тг.
Проектные работы	3119 тыс. тг.
Разработка ТЭО	2865 тыс. тг.
Авторский надзор и экспертиза	1519 тыс. тг.
Предполагаемые источники финансирования	<ul style="list-style-type: none"> • Внутреннее финансирование со стороны ТОО «Жайик-AS» • Получение кредита по программам поддержки МСБ фонда ДАМУ
Основные выгодополучатели	ТОО «Жайик-AS»

Расположение цеха по производству ПКП – Бостандыкский район города Алматы, обоснованно с точки зрения логистики поставки как сырья и оборудования для производства, так и отгрузки готовой продукции. Логистическое удобство месторасположения цеха обусловлено близостью к основным транспортным узлам города Алматы – улицам Толе би, Розыбакиева, Абая и Сейфуллина, в виду того, что транспортировка и отгрузка произведенной продукции, а также ввоз сырья и оборудования для производства будет осуществляться наземным, автомобильным транспортом.

Помимо этого, месторасположение цеха – в здании действующего производственного предприятия в центре города позволяет получить доступ к существующей и налаженной коммунальной и технической базе – доступ к водоснабжению, электричеству, канализации, утилизации отходов, телекоммуникациям и газоснабжению. Реализация проекта вызовет увеличение ежемесячного потребления коммунальных услуг и увеличит затраты на их оплату, но не потребует дополнительных инвестиционных вложений в увеличение их производительности/мощности [157].

Для реализации данного проекта будет использовано следующее оборудование, компоненты и материалы представленные в таблице 30.

Таблица 30 – Перечень оборудования, помещений, материалов для реализации проекта

№	Наименование	Кол-во	Планируемая стоимость, тенге	Общая сумма, тенге	Страна производства
1. Оборудование					
1	Реактор RSG-100	1	4 255 000	4 255 000	Россия
2	Жиротопка RGP 50	1	3 234 000	3 234 000	Россия
3	Насос – гомогенизатор GM-1	1	2 706 000	2 706 000	Россия
4	Котлы подготовки на 250л.	2	2 500 000	5 000 000	Китай
5	Комплекующее и пр. оборудование	-	4 000 000	4 000 000	Россия
6	Стол, стеллажи и ванны из нержавеющей стали	8	100 000	800 000	Казахстан
2. Помещения					
1	Строительно-монтажные работы	-	2 500 000	2 500 000	-
2	Материалы для строительно-монтажных работ	-	1 500 000	1 500 000	-
3. Субстанции и материалы для производства партии 4000шт.					
1	Субстанции и материалы	-	4 688 000	4 688 000	-
2	Упаковка	-	3 655 000	3 655 000	-
ИТОГО				32 338 000	

Для реализации данного проекта будет нанят и привлечен к работе на местном рынке труда следующий персонал с соответствующим уровнем оплаты труда, представленный в таблице 31.

Таблица 31 – Перечень необходимого персонала для реализации проекта

№	Наименование должности	Кол-во штатных ед.	Образование	Планируемая заработная плата в месяц, тенге	Общая заработная плата в месяц, тенге
1	Руководитель цеха по производству ПКП	1	Высшее техническое	500 000	500 000
2	Специалист-технолог цеха по производству ПКП	2	Среднее специальное	220 000	440 000
ИТОГО					940 000

Производство ПКП будет осуществлено в соответствии с утвержденным техническим регламентом производства крема косметического с экстрактами *Rosa platyacantha* S., а также требованиями к безопасности и качеству готовой продукции в соответствии с требованиями Технического регламента Таможенного Союза ТР ТС 009/2011 «О безопасности парфюмерно-косметической продукции» - единого регламента качества ПКП на территории стран Таможенного Союза.

Условия труда и трудовой распорядок будут соответствовать Трудовому Кодексу Республики Казахстан (Приложение 1).

Финансовый раздел

В данном разделе был проведен анализ финансовых выгод и затрат, с учетом альтернативных схем и источников финансирования проекта, а также оценка финансовой эффективности проекта. Был произведен расчет основных показателей и индексов привлекательности инвестиционного проекта. Расчеты иллюстрируют следующие показатели: все применимые издержки, расходы, доходы, денежные потоки, прибыль, затраты, включая методы и коэффициенты дисконтирования (таблица 32).

Полная себестоимость выпускаемого крема составляет 3 128,90 тг за уп. Оптимальная доходность установлена на уровне 160 % от себестоимости в виду значительных вложений в инвестиционный проект, а также высокой базовой процентной ставке Национального Банка Республики Казахстан, что приводит к удорожанию заемных средств и удешевлению будущей прибыли.

Таблицы 33 – 35 иллюстрируют доход от операционной деятельности, а также сумму прогноза переменных расходов.

На основе маркетингового анализа рынка был выявлен потенциал продаж, который составляет 8000 единиц упаковок в квартал (2 666 шт. в месяц) при 100 % нагрузке на производство. Таблица 34 иллюстрирует объем продаж в натуральном и денежном выражениях при 100 % нагрузке [157].

Таблица 32 - Экономические расчеты стоимости одной единицы продукции (Крем в стеклянной баночке объемом 75 мг, с крышкой из бамбука, общее количество в серии – 4000 шт или 300 кг)

А. ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ СЕБЕСТОИМОСТЬ					
№	Перечень используемых субстанций и материалов	Ед. изм.	Кол-во по расчету с ПР, кг	Стоимость, тг	Общая стоимость, тг
1	2	3	4	5	6
СУБСТАНЦИИ И МАТЕРИАЛЫ					
1	Вода очищенная	кг	190,80	150,00	28 620,00
2	Гидролат цветков и/ или бутонов <i>Rosa platyacantha S.</i>	кг	45,00	50 000,00	2 250 000,00
3	Глицерин	кг	15,00	2 500,00	37 500,00
4	Изононил изонаноат	кг	15,00	20 000,00	300 000,00
5	Маслянный экстракт из плодов шиповника	кг	12,00	25 000,00	300 000,00
6	Цетеарил оливат и сорбитан оливат	кг	12,00	70 000,00	840 000,00
7	Экстракт из бутонов из цветков и/ или бутонов <i>Rosa platyacantha S.</i>	кг	6,00	80 000,00	480 000,00
8	Сукрозы стеарат	кг	3,00	70 000,00	210 000,00
9	Ксантановая камедь	кг	0,75	6 000,00	4 500,00
10	Отдушка (Масло лаванды)	кг	0,30	780 000,00	234 000,00
11	Консервант (бензиловый спирт)	кг	0,15	25 000,00	3 750,00
Итого используемые субстанции и материалы					4 688 370,00

Продолжение таблицы 32

1	2	3	4	5	6
УПАКОВКА					
1	Стеклобаночка с крышкой из бамбука	шт.	4000	700	2 800 000,00
2	Вторичная упаковка - коробочка	шт.	4000	150	600 000,00
3	Скотч	м	25	15	375,00
4	Бумага для этикеток	м	4800	50	240 000,00
5	Транспортная упаковка	шт	250	60	15 000,00
Итого материалы упаковки					3 655 375,00
Б. ПОЛНАЯ СЕБЕСТОИМОСТЬ					
1	Производственная себестоимость				8 343 745,00
2	Предполагаемые расходы по административным тратам			30%	2 503 123,50
3	Расходы, связанные с коммерческой деятельностью (коммерческие расходы)			20%	1 668 749,00
ВСЕГО ПОЛНАЯ СЕБЕСТОИМОСТЬ					12 515 617,50
В. МИНИМАЛЬНАЯ ЦЕНА для РЕАЛИЗАЦИИ продукции					
1	Полная себестоимость				12 515 617,50
2	Себестоимость одной единицы продукции				3 128,90
3	Минимальная доходность (рентабельность)				20 779 720,00
4	Минимальная цена одной единицы продукции				5 194,93
5	Оптимальная доходность				32 540 605,50
6	Оптимальная цена одной единицы продукции				8 135,15

Таблица 33 - Прогноз продаж Крема с экстрактами *Rosa platyacantha S.*

Бизнес-направление	Розничная цена, тг	Объем продаж в кв в натуральном выражении, шт.	Объем продаж в кв в денежном выражении при 100% загрузке	Объем продаж в год в денежном выражении при 100% загрузке
Крем с шиповником широкошиповым	8 135,15	8 000,00	65 081 211,00	260 324 844,00

Таблица 34 иллюстрирует прогноз объема переменных расходов в денежном выражении при 100% нагрузке производства за 1 квартал и в год.

Таблица 34 - Прогноз переменных расходов на максимальной мощности выпуска

Переменные расходы	Объем расходов при 100% загрузке в квартал	Объем расходов при 100% загрузке в год
Крем с шиповником широкошиповым	25 031 235	100 124 940

Таблица 31 отражает прогнозируемую реализацию продукта в натуральном и денежном выражениях, сумму переменных расходов и процентное соотношения выхода на плановое производства поквартально, в течение первых 5-ли лет запуска проекта.

Показатель процентного прогноза выхода на плановую мощность учитывает постепенное увеличение производства продукции в соответствии с расширением объемов продаж, за счет увеличения постоянных расходов на продвижение продукции, а также увеличения узнаваемости продукции на рынке. Как указано в таблице 35, начиная с пятого года от запуска инвестиционного проекта и старта производства, прогнозируется выход на 100% потенциал производственных мощностей.

Таблица 35 - Прогноз продаж и переменных расходов в количественном и суммарном эквиваленте поквартально, с учетом постепенного наращивания мощностей сбыта продукции

	Квартал	Объем продаж в квартал в количественном выражении, шт. уп.	Объем продаж в квартал в денежном выражении, тг	Переменные расходы в квартал, тг	Прогноз выхода на плановую мощность производства
1 год	1 кв.	2 000	16 270 303	6 257 809	25%
	2 кв.	2 000	16 270 303	6 257 809	25%
	3 кв.	2 000	16 270 303	6 257 809	25%
	4 кв.	2 000	16 270 303	6 257 809	25%
2 год	5 кв.	3 000	24 405 454	9 386 713	38%
	6 кв.	3 000	24 405 454	9 386 713	38%
	7 кв.	3 000	24 405 454	9 386 713	38%
	8 кв.	3 000	24 405 454	9 386 713	38%
3 год	9 кв.	4 000	32 540 606	12 515 618	50%
	10 кв.	4 000	32 540 606	12 515 618	50%
	11 кв.	4 000	32 540 606	12 515 618	50%
	12 кв.	4 000	32 540 606	12 515 618	50%
4 год	13 кв.	6 000	48 810 908	18 773 426	75%
	14 кв.	6 000	48 810 908	18 773 426	75%
	15 кв.	6 000	48 810 908	18 773 426	75%
	16 кв.	6 000	48 810 908	18 773 426	75%
5 год	17 кв.	8 000	65 081 211	25 031 235	100%
	18 кв.	8 000	65 081 211	25 031 235	100%
	19 кв.	8 000	65 081 211	25 031 235	100%
	20 кв.	8 000	65 081 211	25 031 235	100%
Итого		92 000	748 433 927	287 859 203	
За год при 100% загрузке		32 000	260 324 844	100 124 940	

Таблица 36 иллюстрирует прогнозируемые постоянные расходы, включая: заработную плату, аренду производственного помещения, коммунальные платежи, горюче смазочные материалы (ГСМ), канцелярские расходы, маркетинг и рекламу, а также прочие расходы. Приведенные в таблице данные отражают текущий уровень расходов предприятий схожей направленности и комплекции персонала, в соответствии с Таблицей 31 выше. Расходы на аренду помещения были предварительно согласованы с руководством предприятия ТОО «Жайик-AS».

Таблица 36 - Прогноз постоянных расходов

Постоянные расходы	Квартал, тг	Год, тг
Заработная плата	2 800 000	11 200 000
Аренда помещения	600 000	2 400 000
Коммунальные платежи	450 000	1 800 000
ГСМ	300 000	1 200 000
Канцелярские расходы	60 000	240 000
Маркетинг и реклама	600 000	2 400 000
Прочие расходы	450 000	1 800 000
Итого	5 260 000	21 040 000

В Таблице 37 показан расчет капитальных затрат (инвестиций) для осуществления и запуска инвестиционного проекта. Необходимые инвестиции включают в себя затраты на приобретение производственного оборудования и строительно-монтажные работы, необходимы для косметического ремонта и приведения производственных помещений в надлежащее состояние.

Затраты на строительно-монтажные работы включают в себя оплату труда бригады строителей, которая будет осуществлять косметический ремонт – подготовку помещения к производственному процессу, а также расходы и материалы для проведения таких работ.

Таблица 37 - Расчет капитальных затрат по проекту

Наименование	Стоимость, тенге
Производственное оборудование	19 995 000
Ректор RSG-100	4 255 000
Жиротопка RGP 50	3 234 000
Насос – гомогенизатор GM-1	2 706 000
Котлы подготовки	5 000 000
Комплектуемое и пр. оборудование	4 000 000
Столы, стеллажи и ванны из нержавеющей стали	800 000
Строительно-монтажные работы (СМР)	2 500 000
Материалы для СМР	1 500 000
ВСЕГО	23 995 000

Производственное оборудование включает в себя специфичное оборудование для полного цикла производства крема косметического с экстрактами *Rosa platyacantha S.*, и включает в себя Реактор для смешивания ингредиентов при определенно заданной температуре и скорости вращения, Жиротопка для топления натуральных жиров – основ крема, Насос – гомогенизатор для гомогенизации продукта в реакторе, котлы подготовки для предварительной подготовки смешиваемых субстанций и косметических заготовок, а также прочее комплектующее оборудование и расходные материалы. Более подробные технические характеристики оборудования указаны в Приложении Я [247].

Основные финансовые показатели инвестиционного проекта поквартально за первые 5 лет продемонстрированы в таблице 38. Расчеты представляют из себя отражение выручки, полученной от продажи продукции по

рекомендованной цене с учетом наращивания потенциала сбыта, согласно Таблице 36, за вычетом переменных и постоянных расходов, налогов, процентов по кредиту и амортизации основных средств. Для оптимального отражения суммы налоговых сборов был применен стандартный процент коэффициента налоговой нагрузки (КНН), утвержденный Комитетом государственных доходов Министерства финансов Республики Казахстан на 2020г. для г. Алматы по отрасли Производство основных фармацевтических продуктов в рамках раздела Обрабатывающая промышленность¹. Помимо этого, для актуализации представленных расчетов был применен концепт временной стоимости денежных средств – путем дисконтирования полученной прибыли (убытка) к сегодняшнему дню используя коэффициент дисконтирования – ключевую базовую ставку Национального Банка Республики Казахстан.

Основные показатели эффективности инвестиционного проекта представлены в таблице 39. В данном исследовании таковыми показателями являются – Чистый дисконтированный доход (Net present value, NPV) за 5 лет проекта, который позволяет оценить инвестиционную привлекательность проекта. NPV отражает объем денежных средств, ожидаемую к получению от инвестиционного проекта, после того, как денежные поступления окупят первоначальные капитальные затраты (Таблица 38) и периодические денежные оттоки (Переменные расходы – Таблица 36 и Постоянные расходы, Таблица 37), связанные с осуществлением проекта. NPV проекта «Производство Парфюмерно-косметической продукции - крема косметического для лица с экстрактами *Rosa Platyacantha S.*» за 5-ти летний период является положительной величиной и составляет 137634640,00 тенге, что отражает его инвестиционную привлекательность.

Следующим показателем эффективности инвестиционного проекта приведенном в Таблице 39 является Индекс рентабельности (Profitability index, PI). Индекс рентабельности — это показатель отношения дисконтированных денежных потоков от инвестиций к общей сумме его инвестиций (капитальных затрат в нашем случае).

Таблица 38 – Отчет о финансовых результатах (1-5 год)

ГОД	Квартал	№	Выручка	Переменные расходы	Маржинальная прибыль	Постоянные расходы	ЕБТДА	Проценты по кредиту	Налоги (КНН 5,2%-2020)	Амортизация	Прибыль	Налог на прибыль	Чистая прибыль	Чистая прибыль в год	Коэффициент дисконтирования	Чистая дисконтированная прибыль (убыток)	Накопленная чистая дисконтированная прибыль (убыток)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
1	1 кв.	1	16 270 303	6 257 809	10 012 494	5 260 000	4 752 494	0	846 056	0	3 906 438	0	3 906 438	15 625 753	0,87	13 646 946	-10 348 054
	2 кв.	2	16 270 303	6 257 809	10 012 494	5 260 000	4 752 494	0	846 056	0	3 906 438	0	3 906 438				
	3 кв.	3	16 270 303	6 257 809	10 012 494	5 260 000	4 752 494	0	846 056	0	3 906 438	0	3 906 438				
	4 кв.	4	16 270 303	6 257 809	10 012 494	5 260 000	4 752 494	0	846 056	0	3 906 438	0	3 906 438				
2	5 кв.	5	24 405 454	9 386 713	15 018 741	5 260 000	9 758 741	0	1 269 084	0	8 489 657	0	8 489 657	33 958 630	0,76	25 902 351	15 554 297
	6 кв.	6	24 405 454	9 386 713	15 018 741	5 260 000	9 758 741	0	1 269 084	0	8 489 657	0	8 489 657				
	7 кв.	7	24 405 454	9 386 713	15 018 741	5 260 000	9 758 741	0	1 269 084	0	8 489 657	0	8 489 657				
3	8 кв.	8	24 405 454	9 386 713	15 018 741	5 260 000	9 758 741	0	1 269 084	0	8 489 657	0	8 489 657	44 447 780	0,67	29 609 673	45 163 970
	9 кв.	9	32 540 606	12 515 618	20 024 988	5 260 000	14 764 988	0	1 692 111	0	13 072 877	0	13 072 877				
	10 кв.	10	32 540 606	12 515 618	20 024 988	5 260 000	14 764 988	0	1 692 111	0	13 072 877	2 614 575	10 458 301				
	11 кв.	11	32 540 606	12 515 618	20 024 988	5 260 000	14 764 988	0	1 692 111	0	13 072 877	2 614 575	10 458 301				
	12 кв.	12	32 540 606	12 515 618	20 024 988	5 260000	14 764 988	0	1 692 111	0	13 072 877	2 614 575	10 458 301				

Продолжение таблицы 38

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
4	13 кв.	13	48 810 908	18 773 426	30 037 482	5 260000	24 777482	0	2 538 167	0	22 239 315	4 447 863	17 791 452	71 165 807	0,58	41 404 680	86 568 650
	14 кв.	14	48 810 908	18 773 426	30 037 482	5 260000	24 777482	0	2 538 167	0	22 239 315	4 447 863	17 791 452				
	15 кв.	15	48 810 908	18 773 426	30 037 482	5 260 000	24 777 482	0	2 538 167	0	22 239 315	4 447 863	17 791 452				
	16 кв.	16	48 810 908	18 773 426	30 037 482	5 260 000	24 777 482	0	2 538 167	0	22 239 315	4 447 863	17 791 452				
5	17 кв.	17	65 081 211	25 031 235	40 049 976	5 260 000	34 789 976	0	3 384 223	0	31 405 753	6 281 151	25 124 602	100 498 410	0,51	51 065 990	137 634 640
	18 кв.	18	65 081 211	25 031 235	40 049 976	5 260 000	34 789 976	0	3 384 223	0	31 405 753	6 281 151	25 124 602				
	19 кв.	19	65 081 211	25 031 235	40 049 976	5 260 000	34 789 976	0	3 384 223	0	31 405 753	6 281 151	25 124 602				
	20 кв.	20	65 081 211	25 031 235	40 049 976	5 260 000	34 789 976	0	3 384 223	0	31 405 753	6 281 151	25 124 602				

Положительный показатель, а также значение его более 1-го в отношении индекса рентабельности означает инвестиционную привлекательность проекта, что соответствует значениям приведенным в Таблице 39.

Последним показателем эффективности инвестиционного проекта, приведенным в данной работе является Дисконтированный срок окупаемости (Discounted payback period, DPP). Данный показатель отражает срок окупаемости (в годах) и учитывает разную временную ценность денег при поступлении и затратах. В применении к проекту производства крема косметического срок окупаемости проекта составляет 1,4 года либо 1 год и 5 месяцев.

Таблица 39 – Основные показатели эффективности инвестиционного проекта

Чистый дисконтированный доход (NPV), тг	137 634 640,00
Индекс рентабельности (PI)	5,74
Дисконтированный срок окупаемости (DPP), лет	1,40

Социально-экономический раздел

В социально-экономическом плане, данный проект создаст 3 дополнительных рабочих места, которые будут заполнены специалистами со средне специальным и высшим образованием, нанятыми на локальном рынке труда. Привлечение зарубежной рабочей силы в качестве работников, либо иностранных экспертов, данным проектом не предусмотрено.

Помимо этого, внедрение инвестиционного проекта в жизнь приведет к увеличению налоговых поступлений в бюджет Бостандыкского района г. Алматы (по месторасположению предприятия ТОО «Жайик-AS») в размере 90 млн. тенге в течении 5 расчетных лет проекта.

Как показано в разделе 3.1 (Маркетинговые исследования) данной работы, в виду колоссальной импортозависимости рынка ПКП Казахстана, производимая продукция Made in Kazakhstan будет иметь положительное влияние на рынок в рамках импортозамещения иностранной косметической продукции, особенно принимая во внимание уникальные свойства производимого крема из экстрактов шиповника широкошипового. Помимо этого, благодаря своим уникальным свойствам, производимая продукция, имеет огромный экспортный потенциал, в страны ближнего зарубежья. Экспорт продукции на начальных этапах будет предпочтителен в страны ближнего зарубежья, в частности в страны СНГ. Позднее, при условии расширения производственных мощностей возможно рассмотрение экспортпродукции также и в страны дальнего зарубежья, такие как страны ЕС.

Оценка и распределение рисков

Учет факторов риска и неопределенности инвестиционного проекта включает в себя анализ чувствительности к изменениям основных (факторных) параметров проекта. Основными (факторными) параметрами, которые могут влиять на экономическую привлекательность и целесообразность проекта, как указано в таблице 41, являются изменения в цене производимой продукции,

изменения в объеме реализации, а также изменения (росте) в цене на материалы и ресурсы, используемые в производстве. Задачей анализа чувствительности является определение влияния изменений факторных параметров на основные показатели эффективности инвестиционного проекта (Таблица 40). Чем выше степень зависимости показателей эффективности инвестиционного проекта от факторных параметров, тем более рискованным является проект.

Как показано в таблице 37, анализ чувствительности был проведен с шагом изменения 10 % от первоначального значения факторного параметра, начиная с 10 % и заканчивая 50 %.

Таблица 40 иллюстрирует, что инвестиционный проект «Производство Парфюмерно-косметической продукции - крема косметического для лица с экстрактами *Rosa platyacantha* S.» не чувствителен к снижению цены до 30 %, до уровня 5 694,61 тг. за уп. Расчеты указывают, что снижение цены на 36 % до уровня 5 194,93 тг. за уп приведет к выходу инвестиционного проекта на минимальный допустимый уровень доходности – уровню, при котором NPV=0.

Таблица 40 – Оценка распределения рисков (анализ чувствительности) проекта

Показатель	Значение показателя				
	10%	20%	30%	40%	50%
1. Снижение цены продукции					
Цена продукции	7 321,64	6 508,12	5 694,61	4 881,09	4 067,58
NPV	99 548 211,81	61 466 783,46	23 385 355,10	-14 696 073,25	-52 777 501,61
PI	4,15	2,56	0,97	-0,61	-2,20
DPP	1,84	2,79	6,61	-	-
2. Снижение максимального объема реализации					
Максимальный объем реализации	7 200	6 400	5 600	4 800	4 000
NPV	114 998 320,69	92 367 001,21	69 735 681,73	47 104 362,25	24 473 042,77
PI	4,79	3,85	2,91	1,96	1,02
DPP	1,62	1,96	2,50	3,54	6,35
3. Рост цен на материалы и ресурсы					
Себестоимость единицы продукции	3 441,79	3 754,69	4 067,58	4 380,47	4 693,36
NPV	122 179 531,30	106 729 422,42	91 279 313,54	75 829 204,67	60 379 095,79
PI	5,09	4,45	3,80	3,16	2,52
DPP	1,54	1,73	1,98	2,32	2,84

Также, инвестиционный проект не чувствителен к снижению максимального объема реализации, вплоть до 50 %. Критической точкой максимального объема реализации через 5 лет после старта проекта с учетом предварительно установленного процентного прогноза выхода на плановую мощность реализации (Таблица 37) – 3 136 уп в квартал. Чувствительность проекта к росту цен на материалы и ресурсы также выше 50 % го уровня. Расчеты указывают, при уровне себестоимости продукции – 5 916,23 тг за уп.

(повышение себестоимости на 89 %) инвестиционный проект выходит на минимально допустимый уровень доходности.

Таким образом, анализ оценки рисков указывает на изолированную степень чувствительности каждого из факторов на общую эффективность проекта.

Выводы

Проведена оценка фармакологической активности полученных растительных фармацевтических субстанций шиповника широкошипового (*Rosa platyacantha* Schrenk). Оценка основана на результатах прогнозирования фармакологического эффекта, выполненного с помощью компьютерного моделирования химических объектов *in silico* в базе данных программы PASS-online. Применение программы предусматривает использование структурных формул биологически активных веществ, обнаруженных в сырье шиповника широкошипового, и оценку вероятности наличия активности (P_a) и вероятности ее отсутствия (P_i). Полученные результаты подтверждают высокое ($P_a = 0,8-0,9$) антиоксидантное действие флавоноидов, а также значительную ($P_a > 0,75$) степень проявления их противовоспалительной активности.

Установлено, что данные биологически активные соединения ингибируют экспрессию матриксных металлопротеиназ (ММР9) и молекул межклеточной адгезии (ICAM-1), участвующих в процессах старения кожи, а также способны поглощать УФ-излучение в пределах 200-400 нм (UVA и UVB) как натуральные альтернативные фильтры солнечного света.

Анализ результатов компьютерного моделирования прогноза фармакологических свойств фитохимического состава *Rosa platyacantha* Schrenk демонстрирует потенциальную фотопротекторную активность, реализуемую комплексом полифенольных соединений за счет антиоксидантного, противовоспалительного и антирадикального эффектов. Результаты исследования шиповника широкошипового как природного источника биоактивных соединений, имеющих косметическое значение, а также анализ результатов компьютерного моделирования прогноза явились основанием для разработки крема косметического с шиповником широкошиповым.

С учетом результативности исследований безопасности обосновано требуемое содержание растительных фармацевтических субстанций (экстрактов) в рецептуре крема косметического, которое составляет 1-2 %. Крем косметический содержит липофильную фазу, состоящую из экстракта масляного плодов шиповника, изононилизонаноата, цетеарилоливата и сорбитаноливата. В состав гидрофильной фазы входят: вода очищенная, розы гидролат, концентрат экстрактов цветков/бутонов и листьев в глицерине, камедь ксантановая. В качестве консерванта и ароматизатора применено эфирное масло розы. Цетеарилоливат и сорбитаноливат, сукрозы стеарат использованы в качестве эмульгаторов.

В процессе разработки технологии изучены реологические свойства разработанного крема косметического. Установлен пластический тип его течения и вязкоупругие свойства, которые обосновывают равномерное распределение по поверхности кожи, то есть легкую намазываемость крема.

Технология получения крема косметического включает стадии подготовки сырья, приготовления гидрофильной и липофильной фаз, приготовление эмульсии и гомогенизацию с последующим фасованием и упаковкой готового продукта.

Осуществлена валидация критических стадий технологического процесса получения крема. Проведен трансфер технологии в опытно-промышленные масштабы на производственной площадке ТОО «Жайык AS», разработан опытно-промышленный регламент.

Для стандартизации качества крема косметического с шиповником широкошиповым разработан и утвержден нормативный документ на парфюмерно-косметическую продукцию: стандарт организации СТ ТОО 040840006381-01-2022. Потребительские качества и безопасность крема косметического обеспечиваются проверкой его органолептических показателей, физико-химических показателей, определением содержания примесей токсических элементов, пестицидов и микробиологической чистоты. На основании указанного документа проведена оценка качества опытно-промышленных образцов крема косметического. Качество продукта подтверждено протоколами испытаний в аккредитованной лаборатории НПКАЛ ТОО «Фитолеум».

Долгосрочные испытания стабильности крема косметического с шиповником широкошиповым в предложенной потребительской упаковке показали, что за исследуемый период (12 месяцев) значимые изменения показателей качества отсутствуют, а результаты находятся в пределах регламентируемых норм. На основании полученных данных установлены рекомендуемые условия хранения (температура не более 25 ± 2 °C и относительная влажность не более 65 ± 5 %) и срок хранения (1 год) крема косметического с шиповником широкошиповым. Долгосрочные испытания стабильности продолжаются.

Проведено технико-экономическое обоснование инвестиционного проекта по производству крема косметического с шиповником широкошиповым. Реализация инвестиционного проекта «Производство парфюмерно-косметической продукции - крема косметического с экстрактами *Rosa Platyacantha* Schrenk» предполагается на базе действующего предприятия соответствующего профиля ТОО «Жайык AS». Осуществление проекта предусматривается на основе действующего законодательства в области охраны труда и нормативных документов, регламентирующих качество, безопасность и эффективность выпускаемой продукции. Приведенный финансовый анализ показал высокую доходность разработанного инвестиционного проекта. Окупаемость проекта составляет 1,4 года.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа посвящена системному изучению, стандартизации сырья шиповника широкошипового (*Rosa platyacantha* Schrenk.), подлежащей разработке растительных фармацевтических субстанций и косметического средства на его основе. Настоящая исследовательская работа выполнена на базах НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова» (г. Алматы, Республика Казахстан), Медицинского Университета (г. Люблин, Польша), НИИ ФПМ им. Б.А. Атчабарова (г. Алматы, Республика Казахстан), ТОО «Fitoleum» (г. Есик, Республика Казахстан), ТОО «Жайык-AS» (г. Алматы, Республика Казахстан). Апробация, валидация и опытно-промышленный выпуск растительных фармацевтических субстанций и косметической продукции проведены на отечественных фармацевтических предприятиях ТОО «Fitoleum», ТОО «Жайык-AS».

Согласно данным Агентства по статистике Республики Казахстан более 90 % ПКП произведено в странах ближнего и дальнего зарубежья. Процедура оценки соответствия ПКП и разрешение на оборот продукции на территории ЕАЭС осуществляются путем декларирования на основе требований технического регламента ТР ТС 009/2011 "О безопасности парфюмерно-косметической продукции". Для некоторых типов ПКП предусмотрена процедура государственной регистрации уполномоченным органом государства-члена ЕАЭС. Специфические требования к ПКП, производимой для общего рынка, регламентируются едиными санитарными правилами и нормами, а требования к производственным помещениям, хранению и реализации ПКП на территории государства-члена ЕАЭС, в частности, Республики Казахстан, – национальными правилами. Таким образом, современное производство ПКП по оригинальной рецептуре на основе природного сырья Казахстана представляется новым вектором развития отечественной парфюмерно-косметической отрасли.

Растения рода *Rosa* входят в семейство *Rosacea* и широко распространены по всему миру. На территории Республики Казахстан произрастает 24 вида шиповника, из которых шиповник иглистый (*Rosa acicularis* Lindl.), шиповник Бегтеровский (*Rosa beggeriana* Schrenk.), шиповник щитконосный (*Rosa corymbifera* Borkh.), шиповник Федченковский (*Rosa fedtschenkoana* Regel.), шиповник коричный (*Rosa majalis* Herrm.) являются фармакопейными, а *R. Pavlovii*, *R. Iliensis*, *R. Dsharkentii* – эндемичными видами.

Среди растений рода *Rosa*, произрастающих в Казахстане, особое место занимает шиповник широкошиповый (*Rosa platyacantha* Schrenk.), ареалы распространения которого обуславливают достаточные запасы. Осуществляется культивирование данного вида на плантациях предприятия ТОО «Fitoleum». Растение малоизучено, фармакогностические исследования не проводились, профиль фармакологической активности не описан.

В соответствии с ГОСТ 32048-2020 «Продукция парфюмерно-косметическая. Термины и определения» понятие «парфюмерно-косметическая продукция» соответствует термину «косметика». Экономическая деятельность,

связанная с производством, потреблением, внешней и внутренней торговлей ПКП в Республике Казахстан определена в рамках единого понятия «парфюмерно-косметическая продукция». Соответственно, макроэкономические показатели рынка косметической продукции в Республике Казахстан определяются в совокупности с парфюмерной продукцией.

Внутренний рынок ПКП в Казахстане в натуральном выражении с 2016 года показывает устойчивую тенденцию к стабилизации, в среднем составляя 73,1 тыс. тонн. Исключением является 2021 год, в котором макроэкономическое влияние глобальной пандемии COVID-19 было критичным. В 2021 году объем производства ПКП в Казахстане достиг 6,7 тыс. тонн, что более чем в 2 раза превышает аналогичный показатель 2016 года. Максимальный прирост производства пришелся на допандемийный 2019 год, составляя 66 % к аналогичному периоду прошлого года. К 2021 году процентное соотношение ПКП, произведенной в Казахстане, к общему объему рынка достигло «рекордных» 9 %, что указывает на преобладающее (91 %) присутствие импортной продукции. Внутреннее производство занимало лишь в среднем не более 5 % от его объема. Таким образом, рынок Казахстана в данном сегменте в существенной степени является импортозависимым.

В рамках настоящего исследования разработана интегрированная концепция полного цикла производства косметической продукции в соответствии с требованиями международных стандартов надлежащих практик (GACP, GMP, GSP), а также Технического Регламента Таможенного союза (ТС ТР 009/2011), Государственного стандарта (СТ РК 1076-2002) и санитарных правил Республики Казахстан. Процесс производства полного цикла косметической продукции на основе растительных фармацевтических субстанций из шиповника широкошипового состоит из последовательных этапов, основными из которых являются: заготовка и стандартизация сырья, получение стандартизированных растительных фармацевтических субстанций, оценка безопасности, создание косметического средства, трансфер технологии, оценка соответствия готовой продукции и ТЭО.

На основании морфологических особенностей и динамики накопления биологически активных веществ в сырье *Rosa platyacantha* Schrenk. разработаны лабораторные и опытно-промышленные регламенты по сбору, переработке и хранению плодов, цветков/бутонов и листьев данного вида. Разработка надлежащей технологии сбора и переработки сырья, установление оптимальных условий его хранения проведено в рамках GACP.

Впервые определены макроскопические и микроскопические диагностические признаки каждого вида сырья (плоды, цветки/бутоны, стебли, листья) шиповника широкошипового (*Rosa platyacantha* Schrenk.).

Фармако-технологическое исследование сырья *Rosa platyacantha* Schrenk. позволило определить оптимальную концентрацию экстрагента и степень измельченности сырья для проведения экстракции. Максимальный выход экстрактивных веществ получен с этиловым спиртом в диапазоне концентраций 30-70 % при дисперсности сырья 1,0-1,5 мм.

Фитохимический анализ методом ГХ-МС плодов, цветков/бутонов, стеблей и листьев *Rosa platyacantha* Schrenk. показал наличие 31 соединения. Обнаружено присутствие компонентов гидролизуемых дубильных веществ (галлотанинов и эллаготанинов). При хроматографическом анализе экстрактов, полученных из разных частей (цветки/бутоны, стебли, листья) *Rosa Platyacantha* Schrenk., установлено, что наиболее характерными соединениями являются хинная кислота, изомер метоксигалловой кислоты и метилбrevифолинкарбоксилат. В метанольном экстракте идентифицированы эллаговая и галловая кислоты. Впервые обнаружено присутствие производных brevифолина у вида *Rosa platyacantha* Schrenk. Среди других характерных компонентов установлено наличие производных галловой и хлорогеновой кислот, а также флавоноидов, обуславливающих значительную антиоксидантную активность экстрактов.

Разработаны и утверждены на предприятии ТОО «Fitoleum» спецификации качества на лекарственное растительное сырье *Rosa platyacantha* Schrenk. (плоды, цветки/бутоны, листья). Исследования стабильности в режиме реального времени позволили установить для каждого вида сырья срок хранения в упаковке (трехслойные мешки из крафт-бумаги) 24 месяца при температуре не более 25 ± 2 °С и относительной влажности не более 60 ± 5 %.

Разработана рациональная технология извлечения биологически активных веществ из плодов, цветков/бутонов и листьев. Способ получения, основанный на методе мацерации с применением ультразвука в оптимальном диапазоне 20-35 мГц в течение 20-30 мин, позволяет повысить выход биологически активных веществ в готовом продукте (патент № 6574 от 29.10.2021 г.). Предложенная технология получения экстрактов апробирована на производственной площадке ТОО «Fitoleum». Регламентированы параметры критических стадий технологического процесса.

Проведенные неклинические исследования острой и подострой токсичности, местно-раздражающего и алергизирующего действия свидетельствуют о безопасности исследуемых экстрактов, что позволяет их отнести к V классу токсичности. Исследования профиля фармакологической активности экстрактов плодов, цветков/бутонов и листьев *Rosa platyacantha* Schrenk. определили их выраженное антиоксидантное, антиколлагеназное, антиэластазное, антитирозидазное и антимеланомное действие. Таким образом, полученные результаты подтверждают возможность использования экстрактов *Rosa platyacantha* Schrenk. в качестве активных фармацевтических субстанций при разработке новых лекарственных форм и косметических средств.

Стандартизация растительных фармацевтических субстанций, полученных из плодов, цветков/бутонов и листьев *Rosa Platyacantha* Schrenk., проведена в соответствии с требованиями ГФ РК. Установлены показатели качества и критерии их приемлемости, разработаны спецификации качества растительных фармацевтических субстанций, утвержденные ТОО «Fitoleum». Таким образом, требования к качеству растительных фармацевтических субстанций из сырья *Rosa Platyacantha* Schrenk. соответствуют общим требованиям ГФ РК на экстракты.

Растительные фармацевтические субстанции сохраняют стабильность в течение 27 месяцев при температуре не более 25 ± 2 °C и относительной влажности не более 60 ± 5 %. Таким образом, их срок хранения (срок годности) составляет 2 года при указанных условиях.

Проведена прогностическая оценка фармакологической активности полученных растительных фармацевтических субстанций из шиповника широкошипового (*Rosa platyacantha* Schrenk.), основана на результатах прогнозирования фармакологического эффекта, выполненного с помощью компьютерного моделирования химических объектов *in silico* в базе данных программы PASS-online. Полученные результаты подтверждают высокое антиоксидантное действие растительных фармацевтических субстанций, а также значительную степень проявления ими противовоспалительной активности. Установлено, что биологически активные соединения, содержащиеся в растительных фармацевтических субстанциях, ингибируют экспрессию матриксных металлопротеиназ (ММР9) и молекул межклеточной адгезии (ICAM-1), участвующих в процессах старения кожи, а также способны поглощать УФ-излучение в пределах 200-400 нм (UVA и UVB) как натуральные альтернативные фильтры солнечного света. Результаты исследования фармакологической активности растительных фармацевтических субстанций, а также анализ данных компьютерного моделирования прогноза явились основанием для разработки крема косметического с шиповником широкошиповым.

В рецептуре крема косметического требуемое содержание растительной фармацевтической субстанции определялось с учетом результатов исследования безопасности и составило 1-2 %. Крем косметический включает гидрофильную и липофильную фазы. В состав гидрофильной фазы входит концентрат растительных фармацевтических субстанций в глицерине и вспомогательные вещества (вода очищенная, розы гидролат и камедь ксантановая). Липофильная фаза содержит в качестве вспомогательных веществ масло шиповника, традиционно используемое в производстве фармацевтической продукции, изононилизононаноат, цетеарилоливат, сорбитаноливат и сукрозы стеарат. Последние три вещества использованы как эмульгаторы. Эфирное масло розы, добавляемое в готовую массу, выполняет роль консерванта и ароматизатора.

В процессе разработки технологии изучены реологические свойства крема косметического. Установлен пластический тип его течения и вязкоупругие свойства, которые обосновывают равномерное распределение крема по поверхности кожи, то есть его легкую намазываемость.

Технология получения крема косметического включает стадии подготовки сырья, приготовления гидрофильной и липофильной фаз, приготовление эмульсии и гомогенизацию с последующим фасовкой и упаковкой готового продукта.

Критические стадии технологического процесса получения крема косметического валидированы в полном объеме. Проведен трансфер

технологии в опытно-промышленные масштабы на производственной площадке ТОО «Жайык AS», разработан опытно-промышленный регламент.

Для стандартизации качества крема косметического с шиповником широкошиповым разработан и утвержден нормативный документ на парфюмерно-косметическую продукцию – стандарт организации СТ ТОО 040840006381-01-2022. Потребительские качества и безопасность крема косметического обеспечиваются проверкой его органолептических и физико-химических показателей, определением примесей элементов, пестицидов и микробиологической чистоты. На основании указанного документа проведена оценка качества опытно-промышленных образцов крема косметического. Качество продукта подтверждено протоколами испытаний в аккредитованной лаборатории НПКАЛ ТОО «Fitoleum».

Долгосрочные испытания стабильности крема косметического с шиповником широкошиповым в предложенной потребительской упаковке показали, что за исследуемый период (12 месяцев) значительные изменения показателей качества отсутствуют, а результаты находятся в пределах регламентируемых норм. На основании полученных данных установлены рекомендуемые условия хранения крема косметического (температура не более 25 °С и относительная влажность не более 65 %). Срок хранения (срок годности) продукта до завершения долгосрочных испытаний стабильности составил 1 год.

Проведено технико-экономическое обоснование инвестиционного проекта по производству крема косметического с шиповником широкошиповым. Осуществление инвестиционного проекта «Производство парфюмерно-косметической продукции – крема косметического с экстрактами *Rosa Platyacantha* Schrenk.» предполагается на базе действующего предприятия соответствующего профиля ТОО «Жайык AS». Реализация проекта предусматривается на основе действующего законодательства в области охраны труда и нормативных документов, регламентирующих качество, безопасность и эффективность выпускаемой продукции. Проведенный финансовый анализ показал высокую доходность разработанного инвестиционного проекта. Окупаемость проекта составляет 1,4 года.

Таким образом, в результате проведенных исследований разработаны и получены растительные фармацевтические субстанции из шиповника широкошипового (*Rosa platyacantha* Schrenk.) и оригинальное косметическое средство в виде крема, обладающего антиоксидантным, антиколлагеназным, антиэластазным, антитирозиназным, антимеланомным и светопротекторным действием.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ПАРФЮМЕРНО-КОСМЕТИЧЕСКОЙ ПРОДУКЦИИ

Полученные результаты в ходе диссертационных исследований на тему «Разработка и оценка соответствия парфюмерно-косметической продукции на основе шиповника широкошипового (*Rosa platyacantha* Schrenk.)» являются практически значимыми, а также может быть рекомендовано их внедрение в отечественное производство:

- результаты полномасштабных исследований шиповника широкошипового (*Rosa platyacantha* Schrenk.) включить в Государственную Фармакопею Республики Казахстан и Фармакопею ЕАЭС;

- технология получения экстрактов из шиповника широкошипового (*Rosa platyacantha* Schrenk.) как источника биологически активных соединений рекомендуется для отечественных производителей растительных фармацевтических субстанций;

- результаты разработки интегрированной концепции полного цикла производства косметической продукции в соответствии с государственными и международными стандартами рекомендуются для отечественных производителей косметических средств на основе растительных фармацевтических субстанций;

- результаты фармацевтической разработки рационального состава и технологии получения крема косметического из шиповника широкошипового (*Rosa platyacantha* Schrenk.), а также инвестиционный проект «Производство парфюмерно-косметической продукции – крема косметического с экстрактами *Rosa platyacantha* Schrenk.» рекомендуется для реализации на базе действующего предприятия соответствующего профиля ТОО «Жайык АS».

Таким образом, полученные растительные фармацевтические субстанции из шиповника широкошипового (*Rosa platyacantha* Schrenk.) и оригинальное косметическое средство в виде крема, обладающее антиоксидантным, антиколлагеназным, антиэластазным, антитирозиназным, антимиеланомным и светопротекторным действием, рекомендуются для внедрения в практическую фармацию и косметологию.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Hanelt, P. Mansfeld's Encyclopedia of Agricultural and Horticultural Crops. - Springer, 2011. - P. 447. - ISBN 3-540-41017-1.
- 2 Цвелёв Н. Н. Роза, Шиповник – *Rosa L.*//Флора Восточной Европы. Т.10 / Мир и семья; СПб., 2011. - 670 с. ISBN 5-8085-0122-9.
- 3 *Rosa*. The Plant List. – Режим доступа: Результаты поиска — Список растений (theplantlist.org) (Дата обращения 18.10.2011).
- 4 Encyclopedia of Rose Science // V. Wissemann. Conventional Taxonomy (Wild Roses). - 2003. – С. 111-117.
- 5 V. Wissemann, CH.M. Ritz. The genus *Rosa* (Rosoideae, Rosaceae) revisited: molecular analysis of nrITS-1 and *atpB-rbcL* intergenic spacer (IGS) versus conventional taxonomy// *Botanical Journal of the Linnean Society*. – 2005. – Vol. 147. - № 3. – P. 275–290.
- 6 Demir B., Sayıncı B., Yaman M., Sümbül A., Yıldız E., Karakaya O., Bobuş Alkaya B., Ercişli S. Biochemical composition and shape-dimensional traits of rosehip genotypes // *Folia Horticulturae*. – 2021. – Vol. 33. – No 2. – P. 293-308. DOI: 10.2478/fhort-2021-0022
- 7 *Rosa L.* – Шиповник, или роза. Флора средней полосы европейской части России: учеб. пособие для студ. вузов / под ред. И.О. Бузунова. - М.:Тов-во науч. изд. КМК, 2014. – С. 158-179.
- 8 Декоративное растениеводство. Древоводство: учеб. пособие для студ. вузов / под ред. Т.А. Соколова - М.: Издат. центр «Академия», 2004. – 352 с. - ISBN 5-7695-1771-9.
- 9 Rose (*Rosa*) (англ.). Online Encyclopedia 2011 Britannica. – Режим доступа: <https://www.britannica.com/plant/rose-plant> (Дата обращения 25 февраля 2020 г).
- 10 Winther K., Campbell-Tofte J., Vinther Hansen A. Bioactive ingredients of rose hips (*Rosa canina L.*) with special reference to antioxidative and anti-inflammatory properties: in vitro studies // *Botanics: Targets and Therapy* – 2016. - Vol. 6 – P. 11-23. DOI: 10.2147/WTAT.S91385
- 11 Вульф Е.В., Малеева О.Ф. Мировые ресурсы полезных растений: Справочник / под ред. Ф. Х. Бахтеев. - Л: Изд-во «Наука», М. отд-е, 2009. - С. 179-200.
- 12 Род *Rosa L.* – Шиповник //Дикорастущие полезные растения России/ под ред. А. Л. Буданцев, Е. Е. Лесиовская. - СПб.: СПХФА, 2001. – С. 493–495.
- 13 Everything is 'Rosey' in Tombstone. Mediterranean Garden Society. – Режим доступа: <http://www.mediterraneangardensociety.org/> (Дата обращения 29 февраля 2020).
- 14 Арбатская Ю.Я. Розы дачи К. Коровина «Саламбо» в Гурзуфе. Mediterranean Garden Society. Режим доступа: <https://www.kajuta.net/> (Дата обращения 25 февраля 2020).
- 15 Kerasioti E., Apostolou A., Kafantaris I., Chronis K., Kokka E., Dimitriadou C., Tzanetou E.N., Priftis A., Koulocheri S.D., Haroutounian S.A., et al. Polyphenolic Composition of *Rosa canina*, *Rosa sempervivens* and *Pyrocantha*

coccinea Extracts and Assessment of Their Antioxidant Activity in Human Endothelial Cells. *Antioxidants*. – 2019. – Vol.8. – P. 92. DOI: 10.3390/antiox8040092

16 Marie Fougère-Danezan, Simon Joly, Anne Bruneau, Xin-Fen Gao, Li-Bing Zhang. Phylogeny and biogeography of wild roses with specific attention to polyploids // *Annals of Botany*. – 2015. - Vol. 115. - № 2. – P. 275–291.

17 Ryabinina, O.A. Lyavdanskaya, G.T. Bastaeva, S.V. Lebedev, R.G. Kalyakina, M.V. Ryabuhina // *IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science*. – 2020. – Vol. 624. – 012015. – ISSN 1755-1315. – DOI: 10.1088/1755-1315/624/1/012015.

18 Алексашина С.А., Макарова Н.В., Деменина Л.Г. Антиоксидантный потенциал плодов шиповника // *Вопросы питания*. – 2019. - Т.8, № 3. - С. 84-89. - DOI: 10.24411/0042-8833-2019-10033.

19 Фисюн В. В. *Rosa L.* – Шиповник // *Флора Казахстана*. Под ред. акад. Н. В. Павлова. Т. 4. Алма-Ата: Изд-во АН Казахской ССР, 1961. С. 485–502.

20 Хапугин А.А. Род *Rosa L.* в бассейне реки Мокша: дис. ... канд. – М., 2015 г. – С. 15-43.

21 Tsioutsiou, E.E., Giordani, P., Hanlidou, E., Biagi, M., De Feo, V., Cornara, L. *Ethnobotanical. Study of Medicinal Plants Used in Central Macedonia, Greece* // *Evid. Based Complement. Altern.* – 2019. DOI: 10.1155/2019/4513792.

22 К. Линней. *Species plantarum* // Изд. Laurentius Salvius. - 1753. – С. 1200.

23 Maryrm I. Sh., Muhammad I. Sh., Mir A. K. *Bibliography of the genus Rosa L.* // *Hamdard Medicus*. -2008. - Vol. 46. - №3. – P. 5-11.

24 Nybom, H. & Werlemark, G. Realizing the potential of health-promoting rosehips from dogroses (*Rosa* sect. *Caninae*) // *Curr. Bioact. Compd.* – 2017. - Vol. 13, - №.1. – P. 3–17.

25 Zahra Ayati, Mohammad S Amiri, Mahin Ramezani, Elahe Delshad, Amirhossein Sahebkar, Seyed A Emami. *Phytochemistry, Traditional Uses and Pharmacological Profile of Rose Hip: A Review* // *Curr Pharm Des.* -2018. - Vol. 24. - №. 35. – P. 4101-4124. DOI: 10.2174/1381612824666181010151849.

26 Guiping Cheng, Hua Huang, Linyan Zhou, Shenggen He, Yajun Zhang, Xing'an Cheng. Chemical composition and water permeability of the cuticular wax barrier in rose leaf and petal: A comparative investigation // *Plant Physiol Biochem.* – 2019. – Vol. 135. - P. 404-410. DOI: 10.1016/j.plaphy.2019.01.006.

27 Симонян А.В., Саламатов А.А., Попова Ю.А., Использование антиоксидантов в технологии масляного экстракта шиповника. // *Фармацевтический кластер как интеграция науки, образования и производства* // Сборник материалов 5-й международной научно-практической телеконференции. – Волгоград, 2015. - С. 206-209.

28 Баймуродов Р. Ф., Кароматов И. Д., Нурбобоев А. У.У. Шиповник – профилактическое и лечебное средство. // *Биология и интегративная медицина*. -2017. №10. - С. 87-105.

29 Кобыльченко Н.В., Вдовенко-Мартынова Н.Н., Цыбулина М.Г., Блинова Т.И. Разработка норм качества экстракта жидкого из корней

шиповника собачьего (*Rosa canina* L.). // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов. – 2010.– С. 328–329.

30 Ed. by T. Debener, S. Gudín. Ed.-in-Chief A. Roberts //Encyclopedia of Rose Science, Three-Volume Set// Academic Press, 2003. - P.1200. ISBN 978-0-12-227620-0.

31 Dabis Zagorac C., Fotiric Aksic M., Glavnik V., Gasic M., Vovk I., Tesic L., Natic M. Establishing the chromatographic fingerprints of flavan-3-ols and proanthocyanidins from rose hip (*Rosa* sp.) species. // J Sep Sci. - 2020. – Vol.43. - №.8. P.1431-1439. DOI: 10.1002 / jssc.201901271.

32 Флора Казахстана / ред. Н. В. Павлов. – Алма-Ата: Издательство Академии Наук Казахской ССР, 1961. – Т. 4. – С. 571 с. – Режим доступа:<https://biblioclub.ru/index.php?page=book&id=225414> (дата обращения: 12.08.2022). – ISBN 978-5-4458-5986-4.

33 Государственная фармакопея Республики Казахстан. Том I. – Алматы: Издательский дом «Жибек жолы», 2008. – 592 с.

34 Государственная фармакопея Республики Казахстан. Том II. – Алматы: Издательский дом «Жибек жолы», 2008. – 804 с.

35 Государственная фармакопея Республики Казахстан. Том III. – Алматы: Издательский дом «Жибек жолы», 2014. – 872 с.

36 Андрианова Н.Г., Шынтасова Н.А., Ивлев В.И., Бимурзина Г.С., Нашенова Г.З., Климчук А.Т., Климчук С.К., Сиротина Т.О. Предварительная ресурсная оценка некоторых видов шиповника в Центральном Казахстане // KazNU Bulletin. Biology series. -2013. - №3/2(59). – С. 458-461.

37 Сабитов А.С., Жумашова Г.Т., Сакипова З., Воронова А.О. Тулегенова Ф., Бойлан П.Р. Гард Prospects for using plants Of the *Rosa* L. Genus// Фармация Казахстана. – 2021. - №6. - С.28-34.

38 Mengqi Wu, Wei Li, Yilin Zhang, Lei Shi, Zhizhen Xu, Wei Xia, Wenqing Zhang. Structure characteristics, hypoglycemic and immunomodulatory activities of pectic polysaccharides from *Rosa setate* x *Rosa rugosa* waste // Carbohydr Polym. – 2021. Vol. 64. - № 1. - P. 268-276. - DOI: 10.1016/j.carbpol.2020.117190.

39 Hongyan Wu, Mingming Li, Xiuru Yang, Qing Wei, Lingziyin Sun, Jiangchao Zhao, Hongmei Shang. Extraction optimization, physicochemical properties and antioxidant and hypoglycemic activities of polysaccharides from roxburgh rose (*Rosa roxburghii* Tratt.) leaves// Int J Biol Macromol. – 2020. Vol. 165. - № 12. - P. 517-529. - DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.09.198

40 Roman, I., Stanil A., St anil, S. Bioactive compounds and antioxidant activity of *Rosa canina* L. biotypes from spontaneous flora of Transylvania. // Chem. Cent. J. – 2013. - Vol. 7. - P.73. DOI: 10.1186/1752-153X-7-73

41 Dani, K.G.S., Fineschi, S., Michelozzi, M., Trivellini, A., Pollastri, S., Loreto, F. Diversification of petal monoterpene profiles during floral development and senescence in wild roses: Relationships among geraniol content, petal colour, and floral lifespan. // Oecologia. - 2021. - Vol. 197(4). – P. 957-969. DOI: 10.1007/s00442-020-04710-z.

- 42 Mármol, I., Sánchez-De-Diego, C., Jiménez-Moreno, N., Ancín-Azpilicueta, C., Rodríguez-Yoldi, M. Therapeutic applications of rose hips from different *Rosa* species. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. - Vol.18. – P. 1137.
- 43 Christensen, L. Galactolipids as Potential Health Promoting Compounds in Vegetable Foods. // *Recent Patents Food Nutr. Agric.* – 2012. – Vol. 1. – P. 50–58.
- 44 Tang, Y., Zhu, Z.Y., Liu, Y., Sun, H., Song, Q.Y., Zhang, Y. The chemical structure and anti-aging bioactivity of an acid polysaccharide obtained from rose buds. // *Food Funct.* – 2018. - Vol. 9. – P. 2300–2312. DOI: 10.1039/C8FO00206A.
- 45 Chang, S.W., Du, Y.E., Qi, Y., Lee, J.S., Goo, N., Koo, B.K., Bae, H.J., Ryu, J.H., Jang, D.S. New Depsides and Neuroactive Phenolic Glucosides from the Flower Buds of *Rugosa Rose* (*Rosa rugosa*). // *J. Agric. Food Chem.* – 2019. - Vol. 67. – P.7289–7296. DOI:10.1021/acs.jafc.9b01228
- 46 Kwon, E.K., Lee, D.Y., Lee, H., Kim, D.O., Baek, N.I., Kim, Y.E., Kim, H.Y. Flavonoids from the buds of *Rosa damascena* inhibit the activity of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase and angiotensin I-converting enzyme. // *J. Agric. Food Chem.* – 2010. –Vol. 58. –P.882–8866. DOI:10.1021/jf903515f.
- 47 Nowak, R., Gawlik-Dziki, U. Polyphenols of *Rosa* L. leaves extracts and their radical scavenging activity. // *Z. Naturforsch C J. Biosci.* – 2007. – Vol.62. – P. 32–38.
- 48 Ren, G., Xue, P., Sun, X., Zhao, G. Determination of the volatile and polyphenol constituents and the antimicrobial, antioxidant, and tyrosinase inhibitory activities of the bioactive compounds from the by-product of *Rosa rugosa* Thunb.
- 49 Polumackanycz, M., Kaszuba, M., Konopacka, A., Marzec-Wróblewska, U., Wesolowski, M., Waleron, K., Bucíński, A., Viapiana, A. Phenolic Composition and Biological Properties of Wild and Commercial Dog Rose Fruits and Leaves. // *Molecules.* – 2020. – Vol. 25. – P. 5272.
- 50 Hayta, S.; Polat, R.; Selvi, S. Traditional uses of medicinal plants in Elazığ (Turkey). // *J. Ethnopharmacol.* – 2014. Vol. 154. - P. 613–623. DOI: 10.1016/j.jep.2014.04.026.
- 51 Phetcharat, L.; Wongsuphasawat, K.; Winther, K. The effectiveness of a standardized rose hip powder, containing seeds and shells of *Rosa canina*, on cell longevity, skin wrinkles, moisture, and elasticity. // *Clin. Interv. Aging.* – 2015. Vol.10. – P.1849–1856.
- 52 Moradkhani, S.; Rezaei-Dehghanzadeh, T.; Nili-Ahmadabadi, A. *Rosa persica* hydroalcoholic extract improves cadmiumhepatotoxicity by modulating oxidative damage and tumor necrosis factor-alpha status. // *Environ. Sci. Pollut. Res.* – 2020. Vol. 27. – P.31259–31268.
- 53 Heibatollah S., Saleh H., Mehdi A. T., Mehdi Gh., Mehrzad J. B., Moslem S., Hossein S. Hepatoprotective effect of *Rosa canina* fruit extract against carbon tetrachloride induced hepatotoxicity in rat // *Avicenna J Phytomed* – 2016. Vol.6. - № 2. - P. 181-8. (PMID: 27222831, PMCID: PMC4877970)
- 54 Mohsen T., Ali A.R., Ali A.T., Zarichehr V., Mehdi M. The Protective Effect of Hydroalcoholic Extract of *Rosa canina* (Dog Rose) Fruit on Liver Function and Structure in Streptozotocin-Induced Diabetes in Rats // *J Diet Suppl.* – 2018. - Vol. 15. - № 5. - P. 624-635. - DOI: 10.1080/19390211.2017.1369205

- 55 Шаушеков К., Омарова К.Т., Пак Р.Н., Гуляев А.Е., Чекалин С.В., Адекенов С.М. Желчегонные и гепатопротекторные свойства густого экстракта из плодов *Rosa Laxa* (Rosaceae) // Растительные ресурсы. - 2005. – Т. 41, № 3. – С. 117-124.
- 56 Komiazyk, M.; Palczewska, M.; Sitkiewicz, I.; Pikula, S.; Groves, P. Neutralization of cholera toxin by Rosaceae family plant extracts. // BMC Complement. Altern. Med. – 2019. Vol. 19. – P. 140.
- 57 Changizi Ashtiyani, S.; Najafi, H.; Jalalvandi, S.; Hosseinei, F. Protective effects of *Rosa canina* L fruit extracts on renal disturbances induced by reperfusion injury in rats. // Iran. J. Kidney Dis. - 2013, Vol. 7. –P. 290–298.
- 58 Hossein T.-N., Saeed S.-E., Zahra A. The effects of the hydroalcohol extract of *Rosa canina* L. fruit on experimentally nephrolithiasic Wistar rats // Phytother Res. – 2012. Vol. 26. - № 1. – P. 78-85. doi: 10.1002/ptr.3519.
- 59 Cheng, B.C.Y.; Fu, X.Q.; Guo, H.; Li, T.; Wu, Z.Z.; Chan, K.; Yu, Z.L. The genus *Rosa* and arthritis: Overview on pharmacological perspectives. // Pharmacol. Res. – 2016. Vol. 114. – P. 219–234.
- 60 Ninomiya, K.; Matsuda, H.; Kubo, M.; Morikawa, T.; Nishida, N.; Yoshikawa, M. Potent anti-obese principle from *Rosa canina*: Structural requirements and mode of action of trans-tiliroside. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2007. - Vol. 17, P. 3059–3064.
- 61 Turan, I.; Demir, S.; Kilinc, K.; Yaman, S.O.; Misir, S.; Kara, H.; Genc, B.; Mentese, A.; Aliyazicioglu, Y.; Deger, O. Cytotoxic effect of *Rosa canina* extract on human colon cancer cells through repression of telomerase expression. // J. Pharm. Anal. – 2018. Vol. 8. P - 394–399.
- 62 A. Sabitov, Katarzyna Gaweł-Beben, Zuriyadda Sakipova, Marcelina Strzepak-Gomółka, Uliana Hoian, Elmira Satbayeva, Kazimierz Głowniak, Agnieszka Ludwiczuk *Rosa platyacantha* Schrenk from Kazakhstan—Natural Source of Bioactive Compounds with Cosmetic Significance// Molecules. – 2021. № 26(9). – P. 1-19 (<https://doi.org/10.3390/molecules26092578>)
- 63 Sargin, S.A. Potential anti-influenza effective plants used in Turkish folk medicine // J. Ethnopharmacol. – 2021. -Vol. 265. - P. 113319.
- 64 Jiménez, S., Gascón, S., Luquin, A., Laguna, M., Ancin-Azpilicueta, C., Rodríguez-Yoldi, M.J. *Rosa canina* extracts have antiproliferative and antioxidant effects on caco-2 human colon cancer. // PLoS ONE. - 2016. - Vol. 11. - P.e0159136.
- 65 Guimarães, R., Barros, L., Calhella, R.C., Carvalho, A.M., Queiroz, M.J.R.P., Ferreira, I.C.F.R. Bioactivity of Different Enriched Phenolic Extracts of Wild Fruits from Northeastern Portugal: A Comparative Study. // Plant Foods Hum. Nutr. – 2014. - Vol. 69. P. 37–42.
- 66 Lee, Y.H., Jung, M.G., Kang, H.B., Choi, K.C., Haam, S., Jun, W., Kim, Y.J., Cho, H.Y., Yoon, H.G. Effect of anti-histone acetyltransferase activity from *Rosa rugosa* Thunb. (Rosaceae) extracts on androgen receptor-mediated transcriptional regulation. // J. Ethnopharmacol. – 2008. - Vol. 118. – P. 412–417.

- 67 Cosmetic Ingredient Database (CosIng). Режим доступа: https://ec.europa.eu/growth/sectors/cosmetics/cosing_en (Дата обращения 17 марта 2021).
- 68 Kwak, C.S., Yang, J., Shin, C.Y., Chung, J.H. Rosa multiflora Thunb Flower Extract Attenuates Ultraviolet-Induced Photoaging in Skin Cells and Hairless Mice. // J. Med. Food. – 2020. -Vol. 23. - P. 988–997.
- 69 Shin, E.J., Han, A.R., Lee, M.H., Song, Y.R., Lee, K.M., Nam, T.G., Lee, P., Lee, S.Y., Lim, T.G. Extraction conditions for Rosa gallica petal extracts with anti-skin aging activities. // Food Sci. Biotechnol. – 2019. - Vol. 28. - P. 1439–1446.
- 70 Fujii, T., Ikeda, K., Saito, M. Inhibitory effect of rose hip (Rosa canina L.) on melanogenesis in mouse melanoma cells and on pigmentation in brown guinea pigs. // Biosci. Biotechnol. Biochem. – 2011. Vol. 75. – P. 489–495.
- 71 Song, Y.R., Lim, W.C., Han, A., Lee, M.H., Shin, E.J., Lee, K.M., Nam, T.G., Lim, T.G. Rose Petal Extract (Rosa gallica) Exerts Skin Whitening and Anti-Skin Wrinkle Effects. // J. Med. Food. – 2020. – Vol. 23. – P. 870–878.
- 72 Сабитов А., Немятых О.Д., Тернинко И.И., Ляшко А.И., Сакипова З.Б. Оценка потенциала растительных UV-фильтров в свете современной концепции фотозащиты кожи // Фармация и Фармакология. – 2022. – Том 10, № 4. с. 309-319.
- 73 Sermukhamedova, O., Sakipova, Z., Ternynko, I., Gemedzhieva, N. Representatives of motherwort genus (Leonurus SPP.): Aspects of pharmacognostic features and relevance of new species application. // Acta Poloniae Pharm. Drug Res. – 2017. - Vol. 74. – P. 31–40.
- 74 Kartbaeva, E.B., Donald, G.R., Sakipova, Z.B., Ibragimova, L.N., Bekbolatova, E.N., Ternynko, I.I., Fernandes, P.D., Boylan, F. Antinociceptive activity of cistanche salsa stolons, growing in the republic of Kazakhstan. // Rev. Bras. Farmacogn. – 2017. – Vol. 27. - P. 587–591.
- 75 Di Ferdinando, M., Brunettia, C., Agatib, G., Tattini, M. Multiple functions of polyphenols in plants inhabiting unfavorable Mediterranean areas. // Environ. Exp. Bot. – 2014. – Vol. 103. – P. 107–116.
- 76 Растительные ресурсы СССР: цветковые растения, их химический состав, использование. Сем. *Hydrangeaceae-Haloragaceae*. - Л., 1987. –С.326.
- 77 Государственная фармакопея СССР. – 9 издание. – М., 1961. – С.1020.
- 78 Государственная фармакопея СССР. – 10 издание. – М., 1969. – С.1079.
- 79 Государственная фармакопея СССР: XI издание. Выпуск 1 / – М., 1984. – С.324
- 80 Государственная фармакопея СССР. XI издание (Выпуск 2. «Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье»). – М., 1990. – С.385.
- 81 М.Д. Машковский. Лекарственные средства. // Изд. Новая волна. - 2021. – С. 1216.
- 82 Государственный реестр лекарственных средств и медицинских изделий. [Электронный ресурс]. – URL: http://register.ndda.kz/category/search_prep

83 Лекарственные растения Казахстана и их использование / Под ред. ч-корр. АН РК М.К. Куkenова. – Алматы, 1998. – 345 с.

84 Спецификация РК 42-4901-08 Софтовок, Порошок, 100 г, Производитель - Люпин Лтд, Индия.

85 Лекарственные растения Казахстана и их использование. - Алматы, 1996. –С.344.

86 Грудзинская Л.М., Гемеджиева Н.Г., Нелина Н.В., Каржаубекова Ж.Ж. Аннотированный список лекарственных растений Казахстана: Справочное издание. – Алматы. – 2014. – С. 200.

87 Ana Belén Aguirre-Romero, Francisco Galeano-Valle, Elena Conde-Montero, Diana Velázquez-Tarjuelo, Pablo de-la-Cueva-Dobao. Efficacy and safety of a rosehip seed oil extract in the prevention and treatment of skin lesions in the hands of patients with type 1 diabetes mellitus caused by finger prick blood glucose monitoring; a randomized, open-label, controlled clinical trial// Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed) – 2020. Vol. 67. - № 3. – P.186-193. doi: 10.1016/j.endinu.2019.04.008.

88 V S Baranova, I F Rusina, D A Guseva, N N Prozorovskaia, O M Ipatova, O T Kasaikina. The antiradical activity of plant extracts and healthful preventive combinations of these exrtacts with the phospholipid complex // Biomed Khim – 2012. Vol. 58. - №6. – P.:712-726. doi: 10.18097/pbmc20125806712

89 Porter et al (2012) Climate Scenarios, Decision-Making and Uncertainty: Do Users Need What They Want? Policy and Practice Note 1, Project ICAD.

90 Решение Комиссии таможенного союза от 23 сентября 2011 года № 799. О принятии технического регламента Таможенного союза ТР ТС 009/2011 "О безопасности парфюмерно-косметической продукции" [Электронный ресурс]. URL: <https://adilet.zan.kz/>

91 Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 29 марта 2019 года № 32 О внесении изменений в технический регламент Таможенного союза "О безопасности парфюмерно-косметической продукции" (ТР ТС 009/2011). [Электронный ресурс]. URL: <https://adilet.zan.kz/>

92 Технический регламент Таможенного Союза ТР ТС 009/2011 О безопасности парфюмерно-косметической продукции (далее - «ТР ТС 009/2011») [Электронный ресурс]. URL: <https://adilet.zan.kz/>

93 Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 21 июня 2021 года № ҚР ДСМ – 53 «Об утверждении Санитарных правил "Санитарно-эпидемиологические требования к производству, реализации и хранению парфюмерно-косметической продукции" [Электронный ресурс]. URL: <https://adilet.zan.kz/>

94 Damu research group [Электронный ресурс]. URL:<http://www.drg.kz/>

95 Классификатор ОКЕД. НК РК 03-2019. утвержден приказом Комитета технического регулирования и метрологии Министерства торговли и интеграции РК от 22 февраля 2019 года № 68-од

96 Единый перечень товаров, подлежащих санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) на таможенной границе и таможенной территории Таможенного союза, Утверждённого Решением

Комиссии таможенного союза от 28.05.2010 г. № 299. [Электронный ресурс]. URL: <https://adilet.zan.kz/> на октябрь 2019г, согласно данным <https://portal.eaeunion.org>

97 Приказ и.о. Министра торговли и интеграции РК от 29 июня 2021 года № 433-НК «Об утверждении Правил оценки соответствия» [Электронный ресурс]. URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100023364#z701>

98 Регламент Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 30 ноября 2009 года № 1223/2009 «О косметической продукции» [Электронный ресурс]. URL: <https://online.zakon.kz/>

99 ISO 16128-1:2016 Руководство по техническим определениям и критериям для натуральных и органических косметических ингредиентов и продуктов;

100 ISO 21148:2005 Продукция косметическая. Микробиология. Общие указания по микробиологическому контролю. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.iso.org/>

101 ISO 11930:2012 Продукция косметическая. Микробиология. Оценка антимикробной защиты косметической продукции [Электронный ресурс]. URL: <https://gostassistant.ru/>

102 ISO 16212:2017 Косметика. Микробиология. Подсчет дрожжей и плесени [Электронный ресурс]. URL: <https://standartgost.ru/>

103 ISO 24443:2012 Определение светозащитных свойств UVA солнцезащитного крема in vitro и так далее [Электронный ресурс]. URL: <https://www.iso.org/ru>

104 Сабитов А., Сакипова З.Б., Тулегенова А.О. Regulatory and testing requirements to place a perfumery and cosmetic product on the Kazakhstan market // Сборник материалов VIII научно-практической конференции с Международным участием «Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике», посвященной памяти Абдуллина К.А. – 2018. -С. 125-126.

105 Постановление Правительства Республики Казахстан от 12 октября 2021 года № 725. Об утверждении национального проекта «Качественное и доступное здравоохранение для каждого гражданина «Здоровая нация» // САПП Республики Казахстан. - 2021 г. - № 48-49. Ст. 301.

106 Кодекс РК «О здоровье народа и системе здравоохранения» от 7 июля 2020 г. № 360-VI Закон РК [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://adilet.zan.kz/>

107 Агентство маркетинговых и социологических исследований «DAMU Research Group». Отчет по результатам исследования «Рынок парфюмерии и косметики Республики Казахстан», - Алматы, 2016. [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://atameken.kz/>

108 Сабитов А. Вектор развития отечественной парфюмерно-косметической отрасли // Сборник материалов VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «ИННОВАЦИИ В ЗДОРОВЬЕ НАЦИЙ» – Санкт-Петербург, 2018 – С. 296-299

109 Указ Президента Республики Казахстан от 4 декабря 2001 года № 735 «О дальнейших мерах по реализации Стратегии развития Казахстана до 2030 года» // САПП Республики Казахстан. - 2001 г. - № 43-44, Ст. 532.

110 Постановление Правительства Республики Казахстан от 31 декабря 2019 года № 1050 «Об утверждении Государственной программы индустриально-инновационного развития Республики Казахстан на 2020 – 2025 годы» // САПП Республики Казахстан. - 2019 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://adilet.zan.kz/>

111 Агентство Республики Казахстан по статистике. Исследования: статьи, инструменты для инвестирования [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://aerc.org.kz/>

112 Классификатор ОКЭД. НК РК 03-2019, утвержденный приказом Комитета технического регулирования и метрологии Министерства торговли и интеграции РК от 22 февраля 2019 года № 68-од [Электронный ресурс]. URL: <https://basta.kz/spravochnik-oked-v-kazahstane>

113 ТОО «Жайик-AS», Отчет движения товаров по выборке «Косметические препараты» за 2013-2017 гг.

114 European Pharmacopoeia (Ph. Eur.) 10th Edition. -2010.

115 United States Pharmacopeia (USP) and the National Formulary (NF) 2021

116 ГОСТ ISO 9842- 2017 МАСЛО ЭФИРНОЕ РОЗЫ (*Rosa x damascena* Miller) Технические условия. // Стандартимформ, 2019. – Москва. – С.8 [Электронный ресурс]. URL: <https://files.stroyinf.ru/>

117 ГОСТ 31679—2012. Продукция косметическая жидкая. Общие технические условия. // Стандартимформ, 2014. – Москва. – С.9 [Электронный ресурс]. URL: <https://files.stroyinf.ru/>

118 Fukumoto, L.R., Mazza, G. Assessing antioxidant and prooxidant activities of phenolic compounds. // J. Agric. Food Chem. – 2000. - Vol. 48. – P. 3597–3604.

119 Matejić, J.S., Džamić, A.M., Mihajilov-Krstev, T.M., Randelović, V.N., Krivošej, Z.D., Marin, P.D. Total phenolic and flavonoid content, antioxidant and antimicrobial activity of extracts from *Tordylium maximum*. // J. Appl. Pharm. Sci. – 2013. – Vol. 3. – P. 55–59.

120 Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., Rice-Evans, C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. // Free Radic. Biol. Med. – 1999. - Vol. 26. – P. 1231–1237.

121 Wang, Y., Hao, M.-M., Sun, Y., Wang, L.-F., Wang, H., Zhang, Y.-J., Li, H.-Y., Zhuang, P.-W., Yang, Z. Synergistic Promotion on Tyrosinase Inhibition by Antioxidants. // Molecules. – 2018. – Vol. 23. – P. 106.

122 Uchida, R., Ishikawa, S., Tomoda, H. Inhibition of tyrosinase activity and melanin pigmentation by 2-hydroxytyrosol. // Acta Pharm. Sin. B. – 2014. – Vol. 4. – P. 141–145.

123 Horng, C., Wu, H.C., Chiang, N.N., Lee, C.F., Huang, Y.S., Wang, H.Y., Yang, J.S., Chen, F.A. Inhibitory effects of burdock leaves on elastase and tyrosinase activity. // Exp. Ther. Med. -2017. – Vol. 14. – P. 3247–3252.

124 Repetto, G., del Peso, A., Zurita, J.L. Neutral red uptake assay for the estimation of cell viability/cytotoxicity. // Nat. Protoc. – 2008. – Vol. 3. – P. 1125–1131.

125 Wu, D., Yotnda, P. Production and detection of reactive oxygen species (ROS) in cancers. // J. Vis. Exp. – 2011. – Vol. 57. – P. 3357. DOI: 10.3791/3357.

126 Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издание. В 4 т. – Москва: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2018. – Т. 1-4.

127 Фармакопея ЕАЭС. Решение от 11 августа 2020 года. – 1 том, 1 часть. – 2020. – С.568.

128 Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 27 января 2021 года № ҚР ДСМ-11 «Об утверждении правил маркировки лекарственных средств и медицинских изделий». [Электронный ресурс]. URL: <https://adilet.zan.kz/r>

129 Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 16 февраля 2021 года № ҚР ДСМ-19. Об утверждении правил хранения и транспортировки лекарственных средств и медицинских изделий. Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 18 февраля 2021 года № 22230 .

130 Сермухамедова О.В. Методологические аспекты получения экстрактов валерианы туркестанской (*Valeriana turkestanica* Sumn.), пустырника туркестанского (*Leonurus turkestanicus* V.I. Krecz&Kuprian) и разработка лекарственных форм на их основе: дис. ... доктора философии (PhD): защищена 12.04.2018/ Сермухамедова Ольга Владимировна. – Алматы, 2018. – 219 с.

131 ГОСТ 31460-2012 Кремы косметические. Общие технические условия [Электронный ресурс]. URL: <https://online.zakon.kz/>

132 ГОСТ 29188.0-91 Изделия парфюмерно-косметические Правила приемки, отбор проб, методы органолептических испытаний [Электронный ресурс]. URL: <https://online.zakon.kz/>

133 ГОСТ 31460-2012 Кремы косметические. Общие технические условия [Электронный ресурс]. URL: <https://online.zakon.kz/>

134 Сабитов А.С., Сакипова З.Б. *Rosa platyacantha* S. as an object of Kazakhstan flora and the rationale behind its use as a material for cosmetic products. // Сборник материалов Second Austrian Summit on Natural Products «Phytovalley 2019». – Austria, 2019. - С. 125.

135 ГОСТ 29188.4-91 Изделия косметические. Метод определения воды и летучих веществ или сухого вещества.

136 ГОСТ 29188.3-91. Изделия косметические. Методы определения стабильности эмульсии.

137 ГОСТ 26927-86 Сырье и продукты пищевые. Методы определения ртути.// Стандартимформ, 2010. – Москва. – С.14 [Электронный ресурс]. URL: <https://files.stroyinf.ru/>

138 Вайнштейн В. А. Исследование структурно-механических свойств мягких лекарственных форм // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017;(3):70–78.

- 139 Руководство по доклиническому изучению новых фармакологических веществ / под редакцией Миронова А.Н. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
- 140 Сабитов А.С., Акпаева К.М. Анализ уровня розничных цен косметических продуктов в республике Казахстан // Сборник материалов X Всероссийская научная конференция студентов и аспирантов с международным участием «МОЛОДАЯ ФАРМАЦИЯ – ПОТЕНЦИАЛ БУДУЩЕГО». - СПб., 2020. №1. - С. 302-306.
- 141 Единый реестр свидетельств о государственной регистрации [Электронный ресурс]. URL: <https://portal.eaeunion.org/>
- 142 GACP, Good agricultural and collection practice Надлежащая практика культивирования и сбора лекарственных растений. -2003. –С.86. ISBN 9244546272
- 143 Решение Совета Евразийской экономической комиссии Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза от 3 ноября 2016 года № 77. [Электронный ресурс]. URL: <https://adilet.zan.kz/>
- 144 GSP Надлежащая практика хранения ЛС [Электронный ресурс]. URL: <https://rusregister.ru/>
- 145 Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 4 февраля 2021 года № ҚР ДСМ-15. Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 9 февраля 2021 года № 22167 Об утверждении надлежащих фармацевтических практик.
- 146 СТ РК 1076-2002 Изделия парфюмерно-косметические, общие требования [Электронный ресурс]. URL: <https://online.zakon.kz/>
- 147 Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии «О Руководстве по контролю рисков микробной контаминации лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственных растительных препаратов» от 6 августа 2019 года №24 [Электронный ресурс]. URL: <https://adilet.zan.kz/>
- 148 Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии «О Руководстве по выбору тестов и критериев приемлемости для составления спецификаций на лекарственное растительное сырье, растительные фармацевтические субстанции (препараты на основе лекарственного растительного сырья и лекарственные растительные препараты» от 12 февраля 2019 года № 6 [Электронный ресурс]. URL: <https://adilet.zan.kz/>
- 149 Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан «Об утверждении правил разработки производителем лекарственных средств и согласования государственной экспертной организацией нормативного документа по качеству лекарственных средств при экспертизе лекарственных средств» от 16 февраля 2021 года № ҚР ДСМ-20 [Электронный ресурс]. URL: <https://adilet.zan.kz/>
- 150 Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан «Об утверждении правил проведения клинических исследований лекарственных

средств и медицинских изделий, клинико-лабораторных испытаний медицинских изделий для диагностики вне живого организма (in vitro) и требования к клиническим базам и оказания государственной услуги Выдача разрешения на проведение клинического исследования и (или) испытания фармакологических и лекарственных средств, медицинских изделий» от 11 декабря 2020 года № ҚР ДСМ-248/2020 [Электронный ресурс]. URL: <https://adilet.zan.kz/>

151 Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии «О Руководстве по валидации процесса производства для лекарственных препаратов медицинского применения» от 26 сентября 2017 года №19 [Электронный ресурс]. URL: <https://adilet.zan.kz/>

152 Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан «Об утверждении Правил проведения производителем лекарственного средства исследования стабильности, установления срока хранения и повторного контроля лекарственных средств» от 28 октября 2020 года № ҚР ДСМ-165/2020 [Электронный ресурс]. URL: <https://adilet.zan.kz/>

153 Руководство ICH Q8 «Фармацевтическая разработка» [Электронный ресурс]. URL: <https://pharmadvisor.ru/>

154 Государственная система технического регулирования Республики Казахстан. Оценка соответствия. Руководство по подтверждению соответствия парфюмерно-косметической продукции СТ РК 3.72-2009. [Электронный ресурс]. URL: <https://online.zakon.kz/>

155 Sabitov A.S., Tulegenova A.O., Boylan F., Gard, P.R. Types Of Cosmetical Product Certifications // Сборник статей и тезисов IV Международной научно-практической конференция «Инновационные технологии в фармации». – 2021. – Р. 33-34.

156 «Требований к разработке или корректировке, а также проведению необходимых экспертиз технико-экономического обоснования инвестиционного проекта для предоставления государственных гарантий», утвержденных Приказом и.о. Министра экономического развития и торговли Республики Казахстан от 6 августа 2010 года № 136. [Электронный ресурс]. URL: <https://adilet.zan.kz/>

157 Сабитов А.С., Байтекова З., Балтагулов М., Сакипова З.Б. Структура технико-экономического обоснования инвестиционного проекта: производство парфюмерно косметической продукции в Казахстане // Журнал Вестник Южно-Казахстанской медицинской академии. – 2018. - №4 (84). – С.42-43.

158 Сабитов А.С., Тулегенова А.О. The concept of the full cycle production of cosmetic products based on fitosubstance *Rosa platyacantha* // Журнал Вестник Башкирского Государственного Медицинского Университета. Сетевое издание. – 2019. - №4. - С. 296-304.

159 Сабитов А.С., Шаймерденова А.Б. Сакипова З.Б. Разработка косметических продуктов с экстрактом шиповника широкошипового *Rosa platyacantha* // Сборник материалов Международной научно-практической конференции «Современные методы коррекции угревой болезни и других проблем кожи в практике косметолога» - 2018. – С. 137.

160 Гармонизированные трехсторонние руководящие указания ICHQ1A. Изучение стабильности новых активных фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов: принят 6 февраля 2003 года.

161 Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии «О Руководстве по исчислению даты начала отчета срока годности готовых лекарственных форм лекарственных препаратов для медицинского применения и ветеринарных лекарственных препаратов» от 26 февраля 2020 года №2

162 Сабитов А.С., Шаймерденова А.Б., Утеубаева Д., Сакипова З.Б. Разработка оптимального способа заготовки сырья плодов шиповника широкошипового (*Rosa platyacantha*) // Сборник материалов VII научно-практической конференции с международным участием «Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике». - 2018. - С. 125.

163 Сабитов А.С., Сакипова З.Б., Ибрагимова Л.Н. Способ получения фитосубстанции из плодов шиповника широкошипового (*Rosa platyacantha*)// Сборник материалов IV международной научной конференции "Scientific Discoveries" Чехия, Карловы Вары - Россия, Москва, 2019. - С. 302-305.

164 Куркин В.А. Фармакогнозия. // 2004 г. - С. 271-272.

165 Сабитов А.С., Жумашова, Г.Т., Сакипова, З. Б. Макроскопический и микроскопический анализ сырья шиповника широкошипового (*Rosa platyacantha* Schrenk.) // Фармация Казахстана. –2022. –№4, с.218-223.

166 Cendrowski, A., Scibisz, I., Kieliszek, M., Kolniak-Ostek, J., Mitek, M. UPLC-PDA-Q/TOF-MS Profile of Polyphenolic Compounds of Liqueurs from Rose Petals (*Rosa rugosa*). // *Molecules*. – 2017. - Vol. 22. – P. 1832.

167 Hosni, K., Chrif, R., Zahed, N., Abid, I., Medfei, W., Sebei, H., Brahim, N.B. Fatty acid and phenolic constituents of leaves, flowers and fruits of tunisian dog rose (*Rosa canina* L.). // *Riv. Ital. Sostanze Gr.* – 2010. – Vol. 87. – P. 117–123.

168 Abdel-Hameed, E.S.S., Bazaid, S.A., Salman, M.S. Characterization of the phytochemical constituents of Taif rose and its antioxidant and anticancer activities. // *Biomed. Res. Int.* – 2013. - P. 345465.

169 Bikbulatova, T.N., Beisekova, K.D. Chemical composition of the fruit of *Rosa platyacantha*. // *Khimiya Prir. Soedin.* – 1979. – Vol. 3. - P. 420–421.

170 Bikbulatova, T.N., Erzhanova, M.S., Terent'ev, P.B., Beisekova, K.D., Seifullina, A.A. hydrolyzable tannin substance from the fruit of *Rosa platyacantha*. // *Chem. Nat. Compd.* – 1985. - Vol. 21. –P. 789–791.

171 Hussein, S.A.M., Barakat, H.H., Merfort, I., Nawwar, M.A.M. Tannins from the leaves of *Punica granatum*. // *Phytochemistry*. – 1997. –Vol. 45. –P. 819–823.

172 Wang, X., Xing, D., Ding, Y., Chen, Y., Meng, Z., Du, L. Determination and pharmacokinetic study of brevifolin in rat after ig administration of pomegranate leaf extract. // *Chin. Pharmacol. Bull.* – 2005. – Vol. 2. –P. 369–372.

173 Sójka, M., Janowski, M., Grzelak-Błaszczyk, K. Stability and transformations of raspberry (*Rubus idaeus* L.) ellagitannins in aqueous solutions. // *Eur. Food Res. Technol.* – 2019. - № 245. – P.1113–1122.

174 Fujii, T., Saito, M. Inhibitory effect of quercetin isolated from rose hip (*Rosa canina* L.) against melanogenesis by mouse melanoma cells. // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* – 2009. – Vol. 7. – P. 1989–1993.

175 Dai, J., Mumper, R.J. Plant Phenolics: Extraction, Analysis and Their Antioxidant and Anticancer Properties. // *Molecules.* - 2010. – Vol. 15. –P. 7313–7352.

176 Сабитов А.С., Шаймерденова А.Б., Утеубаева Д., Ибрагимова Л.Н. Разработка критериев стандартизации и аналитического нормативного документа для лекарственного растительного сырья шиповника широкошипового (*Rosa platyacantha*) // Сборник материалов XIV международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Научная дискуссия: актуальные вопросы, достижения и инновации в медицине». - Душанбе, 2019. - С. 381.

177 ICH Q1A (R2). Stability Testing of New Drug Substances and Products. – 2nd edion. – Geneva: ICH, 2003. – P. 25.

178 ICH Q1. Изучение стабильности от 10 октября 2016 года // <http://www.vialek.ru>

179 Тулегенова А.У. Некоторые аспекты испытания стабильности лекарственных средств (Сообщение 1) // *Фармация Казахстана.* – 2006. – №3. – С. 29 – 31.

180 Тулегенова А.У. Некоторые аспекты испытания стабильности лекарственных средств (Сообщение 2) // *Фармация Казахстана.* – 2006. – №4. – С.38 – 40.

181 Stability testing for new dosage forms. Annex to the ICH Harmonised Tripartite Guideline on Stability Testing for New Drugs and Products. Q1C. // *Current Step.*– 1996. – Vol. 4. – P. 41.

182 Грецкий С.В. Метод исчерпывающей экстракции из плодов шиповника собачьего / С.В. Грецкий, Л.А. Павлова // *Современные проблемы науки и образования.* – 2015. – № 1-1. – С. 1859.

183 Невкрытая Т.А. Шиповник в качестве сырья для перерабатывающей промышленности / Т.А. Невкрытая, Н.О. Бурова // *Актуальные вопросы совершенствования технологии производства и переработки продукции сельского хозяйства.* – 2018. – № 20. – С. 118-123.

184 Предварительная ресурсная оценка некоторых видов шиповника в Центральном Казахстане / Н. Г. Андрианова и др. // *KazNU Bulletin. Biology series.* – 2013. – № 3/2(59). – С. 458-460.

185 Патентом на полезную модель № 6574 «Способ получения экстракта шиповника», зарегистрированного в Государственном реестре полезных моделей РК 29.10.2021 года

186 Сабитов А.С., Сакипова З.Б., Ибрагимова Л.Н. Технология получения экстракта из плодов шиповника широкошипового (*Rosa platyacantha*) *Technology for producing extract from Rosa platyacantha fruits* // Сборник материалов Международной научно-практической конференции студентов, молодых ученых и преподавателей «Акановские чтения: Роль ПМСП в достижении всеобщего охвата услугами здравоохранения». – 2019. - С. 112-117.

- 187 Zillich, O.V., Schweiggert-Weisz, U., Eisner, P., Kerscher, M. Polyphenols as active ingredients for cosmetic products. // *Int. J. Cosmet. Sci.* – 2015. Vol. 37. – P. 455–464.
- 188 Pietta, P.G. Flavonoids as antioxidants. // *J. Nat. Prod.* – 2000. – Vol. 63. – P. 1035–1042.
- 189 Wittgen, H.G., van Kempen, L.C. Reactive Oxygen Species in Melanoma and Its Therapeutic Implications. // *Melanoma Res.* – 2007. Vol. 17. – P. 400–409.
- 190 Poljšak, B., Dahamane, R. Free radicals and extrinsic skin aging. // *Dermatol. Res. Pract.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 135206.
- 191 Boukamp, P., Petrussevska, R.T., Breitkreutz, D., Hornung, J., Markham, A., Fusenig, N.E. Normal keratinization in a spontaneously immortalized aneuploid human keratinocyte cell line. // *J. Cell Biol.* – 1988. – Vol. 106. – P. 761–771.
- 192 Gomes, A., Fernandes, E., Lima, J.L.F.C. Fluorescence probes used for detection of reactive oxygen species. // *J. Biochem. Biophys.* – 2005. – Vol. 65. – P. 45–80.
- 193 Aldini, G., Altomare, A., Baron, G., Vistoli, G., Carini, M., Borsani, L., Sergio, F. N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: The reasons why. // *Free Radic.* - 2018. – Vol. 52. – P. 751–762.
- 194 Jiratchayamaethasakul, C., Ding, Y., Hwang, O., Im, S.-T., Jang, Y., Myung, S.-W., Lee, J.M., Kim, H.-S., Ko, S.-C., Lee, S.H. In vitro screening of elastase, collagenase, hyaluronidase, and tyrosinase inhibitory and antioxidant activities of 22 halophyte plant extracts for novel cosmeceuticals. // *Fish Aquatic. Sci.* – 2020. – Vol. 23. – P. 6.
- 195 Mawarni, E., Ginting, C.N., Chiuman, L., Girsang, E., Handayani, R., Siwianti, A., Widowati, W. Antioxidant and Elastase Inhibitor Potential of Petals and Receptacle of Rose Flower (*Rosa damascena*). // *Pharm. Sci. Res.* – 2020. – Vol. 7. – P. 105–113.
- 196 Choi, E.K., Guo, H., Choi, J.K., Jang, S.K., Shin, K., Cha, Y.S., Choi, Y., Seo, D.W., Lee, Y.B., Joo, S.S., et al. Extraction conditions of white rose petals for the inhibition of enzymes related to skin aging. // *Lab. Anim. Res.* – 2015. – Vol. 31. – P. 148–152.
- 197 Thring, T.S., Hili, P., Naughton, D.P. Anti-collagenase, anti-elastase and anti-oxidant activities of extracts from 21 plants. *BMC Complement.* // *Altern Med.* – 2009. – Vol. 9. – P. 27.
- 198 Сабитов А.С., Сакипова З.Б., Свойства ингибирования тирозиназы растения шиповник широкошиповый (*Rosa Platyacantha S.*) // Сборник материалов международной конференции «Modern science. Management and standards of scientific research», «Современная наука. Управление и стандарты научных исследований». - 2020. – С. 51-53.
- 199 Imokawa, G., Ishida, K. Biological mechanisms underlying the ultraviolet radiation-induced formation of skin wrinkling and sagging I: Reduced skin elasticity, highly associated with enhanced dermal elastase activity, triggers wrinkling and sagging. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – Vol. 16. – P. 7753–7775.

200 Tundis, R., Loizzo, M.R., Bonesi, M., Menichini, F. Potential role of natural compounds against skin aging. // *Curr. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 22. – P. 1515–1538.

201 Kanlayavattanakul, M., Lourith, N. Skin hyperpigmentation treatment using herbs: A review of clinical evidences. // *J. Cosmet. Laser Ther.* – 2018. – Vol. 20. – P. 123–131.

202 Pillaiyar, T., Manickam, M., Namasivayam, V. Skin whitening agents: Medicinal chemistry perspective of tyrosinase inhibitors. // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* – 2017. – Vol. 32. – P. 403–425.

203 Jensen, J.D., Dunn, J.H., Luo, Y., Liu, W., Fujita, M., Dellavalle, R.P. Ellagic acid inhibits melanoma growth in vitro. // *Dermatol. Rep.* – 2011. – Vol. 3. – P. 36.

204 Lo, C., Lai, T.Y., Yang, J.H., Yang, J.S., Ma, Y.S., Weng, S.W., Chen, Y.Y., Lin, J.G., Chung, J.G. Gallic acid induces apoptosis in A375.S2 human melanoma cells through caspase-dependent and -independent pathways. // *Int. J. Oncol.* – 2010. – Vol. 37. – P. 377–385.

205 Yang, J., Xiao, P., Sun, J., Guo, L. Anticancer effects of kaempferol in A375 human malignant melanoma cells are mediated via induction of apoptosis, cell cycle arrest, inhibition of cell migration and downregulation of m-TOR/PI3K/AKT pathway. // *J. BUON.* – 2018. – Vol. 23. – P. 218–223.

206 Harris, Z., Donovan, M.G., Branco, G.M., Limesand, K.H., Burd, R. Quercetin as an Emerging Anti-Melanoma Agent: A Four-Focus Area Therapeutic Development Strategy. // *Front. Nutr.* – 2016. - Vol. 3. – P. 48.

207 Chhabra, G., Ndiaye, M.A., Garcia-Peterson, L.M., Ahmad, N. Melanoma chemoprevention: Current status and future prospects. // *Photochem. Photobiol.* – 2017. – Vol. 93. – P. 975–989.

208 Liu, W., Li, S.-Y., Huang, X.-E., Cui, J.-J., Zhao, T., Zhang, H. Inhibition of tumor growth in vitro by a combination of extracts from *Rosa roxburghii* Tratt and *fagopyrum cymosum*. // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* – 2012. – Vol. 13. – P. 2409–2414.

209 Сабитов А.С., Гавел-Бибен, К., Сакипова, З., Людвичук, А. Anti-melanoma activity of *R. PLATYACANTHA* extracts in vitro // Сборник статей и тезисов Международной научно-практической конференции «СОВРЕМЕННАЯ ФАРМАЦИЯ: НОВЫЕ ПОДХОДЫ И АКТУАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ». – 2021. - С. 189-190.

210 Radice M, Manfredini S, Ziosi P, Dissette V, Buso P, Fallacara A, et al. Herbal extracts, lichens and biomolecules as natural photo-protection alternatives to synthetic UV filters. // A systematic review. *Fitoterapia.* – 2016. – Vol. 114. – P.144–62.

211 Прокопов А, Газитаева З. Современная концепция фотозащиты и солнцезащитные средства нового поколения // *Les nouvelles esthetiques.* – 2018. - № 4. – С. 14-15.

212 Dorni A. I. C. et al. Novel cosmeceuticals from plants—An industry guided review // *Journal of applied research on medicinal and aromatic plants.* – 2017. – Т. 7. – С. 1-26.

- 213 Baumann L. How to use oral and topical cosmeceuticals to prevent and treat skin aging // *Facial Plastic Surgery Clinics*. – 2018. – T. 26. – №. 4. – C. 407-413.
- 214 Voskanyan O.S. The properties of liposomes and their use in cosmetology / O.S. Voskanyan, D.A. Guseva. – M.: Pishchepromizdat publishers, 2015. – 184 p.
- 215 Kiralan M., Yildirim G. Rosehip (*Rosa canina* L.) Oil. In: Ramadan M. (eds) *Fruit Oils // Chemistry and Functionality*. Springer, Cham. – 2019. https://doi.org/10.1007/978-3-030-12473-1_43
- 216 Chu C. C., Nyam K. L. Application of seed oils and its bioactive compounds in sunscreen formulations // *Journal of the American Oil Chemists' Society*. – 2021. – T. 98. – №. 7. – C. 713-726.
- 217 Dąbrowska, M., Maciejczyk, E., & Kalembe, D. Rose hip seed oil – methods of extraction and chemical composition // *European Journal of Lipid Science and Technology*. – 2019. – Vol. 32. – P. 721- 733.
- 218 Dąbrowska M., Maciejczyk E., Kalembe D. Rose hip seed oil: Methods of extraction and chemical composition // *European Journal of Lipid Science and Technology*. – 2019. – T. 121. – №. 8. – C. 1800440.
- 219 Kayath H., Dhawan S., Nanda S. In-vitro Estimation of Photo-Protective Potential of Rosehip Seed Oil and QbD Based Development of a Nanoformulation // *Current Nanomedicine (Formerly: Recent Patents on Nanomedicine)*. – 2019. – T. 9. – №. 3. – C. 216-231.
- 220 Kulaitienė J. et al. Changes in fatty acids content in organic rosehip (*Rosa* spp.) seeds during ripening // *Plants*. – 2020. – T. 9. – №. 12. – C. 1793.
- 221 Fascella G. et al. Bioactive compounds and antioxidant activity of four rose hip species from spontaneous Sicilian flora // *Food Chemistry*. – 2019. – T. 289. – C. 56-64.
- 222 Jiménez S. et al. Chemical composition of rosehips from different *Rosa* species: an alternative source of antioxidants for the food industry // *Food Additives & Contaminants: Part A*. – 2017. – T. 34. – №. 7. – C. 1121-1130.
- 223 Tumbas, V. T., Čanadanović-Brunet, J. M., Četojević-Simin, D. D., Četković, G. S., Dilas, S. M., & Gille, L. Effect of rosehip (*Rosa canina* L.) phytochemicals on stable free radicals and human cancer cells // *Journal of the Science of Food and Agriculture*. – 2011. – Vol. 92(6). – P. 1273–1281.
- 224 Paunović D. et al. Assessment of chemical and antioxidant properties of fresh and dried rosehip (*Rosa canina* L.) // *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca*. – 2019. – T. 47. – №. 1. – C. 108-113.
- 225 Tabaszewska M., Najgebauer-Lejko D. The content of selected phytochemicals and in vitro antioxidant properties of rose hip (*Rosa canina* L.) tinctures // *NFS Journal*. – 2020. – T. 21. – C. 50-56.
- 226 Ghendov-Mosanu A. et al. Rose hips, a valuable source of antioxidants to improve gingerbread characteristics // *Molecules*. – 2020. – T. 25. – №. 23. – C. 5659.
- 227 Zhong L. et al. Determination of free and esterified carotenoid composition in rose hip fruit by HPLC-DAD-APCI+-MS // *Food chemistry*. – 2016. – T. 210. – C. 541-550.

228 Filimonov, D.A., Lagunin, A.A., Glorizova, T.A. et al. Prediction of the Biological Activity Spectra of Organic Compounds Using the Pass Online Web Resource // Chem Heterocycl Comp. – 2014. – Vol. 50. – P. 444–457.

229 Немятых, О. Д. Анализ российского фармацевтического рынка в сегменте препаратов растительного происхождения для коррекции метаболизма / О. Д. Немятых, А. В. Акамова // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: Материалы 76-ой научной сессии ВГМУ. - Витебск, 2021. – С. 249-251.

230 Medical Species Used in Russia for the Management of Diabetes and Related Disorders / A. N. Shikov, I. A. Narkevich, A. V. Akamova [et al.] // Frontiers in Pharmacology. – 2021. – Vol. 12. – No APR. – P. 697411.

231 Немятых, О. Д. Применение инструментов маркетинга инноваций в разработке фитопрепаратов (на примере средств для коррекции нарушений обмена веществ) / О. Д. Немятых, А. В. Акамова, Ю. В. Михайлова // Фармацевтическое образование СамГМУ. История, современность, перспективы. – Самара, 2021. – С. 139-144.

232 Cefali, L. C., Ataide, J. A., Moriel, P., Foglio, M. A., & Mazzola, P. G. Plant-based active photoprotectants for sunscreens // International Journal of Cosmetic Science. – 2016. – Vol. 38(4). –P. 346–353.

233 Mármol I. et al. Therapeutic applications of rose hips from different Rosa species //International journal of molecular sciences. – 2017. – Т. 18. – №. 6. – С. 1137.

234 Fivenson D. et al. Sunscreens: UV filters to protect us: Part 2-Increasing awareness of UV filters and their potential toxicities to us and our environment //International Journal of Women's Dermatology. – 2021. – Т. 7. – №. 1. – С. 45-69

235 Swarbrick J. Pharmacognosie. Phytochimie. Plants medicinales. – Paris: Lvoisier, 1993. – 915 p.

236 Zoe Diana Draelos. Facial skin care products and cosmetics// Clin Dermatol, 2014 Nov-Dec;32(6):809-12. doi: 10.1016/j.clindermatol.2014.02.020.

237 Nathaniel Jellinek, Mary E Maloney. Escharotic and other botanical agents for the treatment of skin cancer: a review// J Am Acad Dermatol. 2005 Sep;53(3):487-95. doi: 10.1016/j.jaad.2005.04.090.

238 Essential Chemistry for Formulators of Semisolid and Liquid Dosages Academic press, 2016 , P. 29-41

239 MajidSaeedi, MasoumehEslamifar, KhadijehKhezri. Kojic acid applications in cosmetic and pharmaceutical preparations// Biomedicine & Pharmacotherapy Volume 110, February 2019, Pages 582-593

240 Патент на полезную модель № 6574 «Способ получения экстракта шиповника», зарегистрированного в Государственном реестре полезных моделей РК 29.10.2021 года

241 СТ ТОО 040840006381-01-2022. Крем с шиповником широкошиповым.

242 ТР ТС 005/2011 «О безопасности упаковки».

243 ТР ТС 022/2011 «Пищевая продукция в части ее маркировки» (Утверждена Решением КТС от 9.12.2011 № 881, с изменениями и дополнениями по состоянию на 14.09.2018 г.)

244 Заявка на выдачу патента Республики Казахстан на полезную модель № 2022/0626.2 от 15.07.2022 «Крем на основе субстанций шиповника широкошипового, обладающий антиоксидантным, осветляющим, антиколлагеназным, антиэластазным, антитирозиназным, антимеланомным действиями».

245 ГОСТ 8.579-2019 Государственная система обеспечения единства измерений. Требования к количеству фасованных товаров при их производстве, фасовании, продаже и импорте.

246 Г.Р. Нежиховский Валидация, верификация и аттестация методик, Контроль качества продукции, № 9, 2016

247 Сабитов А.С., Шаймерденова А.Б., Ибадуллаева Г.С., Сакипова З.Б. Разработка технико-экономического обоснования инвестиционного проекта: производство парфюмерно косметической продукции в Казахстане// Журнал Вестник Казахского Национального Медицинского Университета. – 2018- №4. С. 213-216

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Выписка из государственного реестра полезных моделей Республики Казахстан
о патенте на полезную модель № 6574 «Способ получения экстракта шиповника»



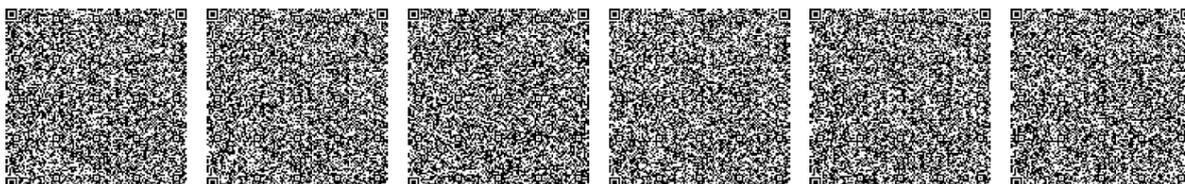
ВЫПИСКА ИЗ ГОСУДАРСТВЕННОГО РЕЕСТРА ПОЛЕЗНЫХ МОДЕЛЕЙ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

РГП "НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ"
МИНИСТЕРСТВА ЮСТИЦИИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Статус: Действует

(11) № охранного документа	6574
(12)	Патент на Полезную Модель
(21) Номер заявки	2021/0401.2
(22) Дата подачи заявки	23.04.2021
(51) МПК	A61K 36/738
(54) Название	Способ получения экстракта шиповника (варианты)
(73) Патентообладатель	Сабитов Асхат Султанович (KZ)
(72) Автор(-ы)	Тулегенова Ардак Уринбасаровна Тулегенова Ардак Уринбасаровна Tulegenova Ardaq Urinbasarovna(KZ); Сабитов Асхат Султанович Sabitov Askhat Sultanovich(KZ); Сакипова Зуриядда Бектемировна Сакипова Зуриядда Бектемировна Sakipova Zuriyadda Bektemirovna(KZ)
(74) Патентные поверенные	Пастухова Ольга Васильевна
(45) Номер и дата бюллетеня	№ 43 - 29.10.2021
Срок действия	23.04.2023

Дата формирования выписки: 26.07.2022



ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Отчет по научно-исследовательской работе на тему: «Определение острой и подострой токсичности, местно-раздражающего и аллергизирующего действия экстрактов листьев, цветков и плодов шиповника широкошипового (*Rosa platyacantha* S.)»

	«С.Ж. АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КЕАҚ НАО «КАХАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д. АСФЕНДИЯРОВА»		
	Кафедра фармакологии	Отчет по НИР	Редакция: 1 Страница 1 из 10

ОТЧЕТ

По научно-исследовательской работе на тему: «Определение острой и подострой токсичности, местно-раздражающего и аллергизирующего действия экстрактов листьев, цветков и плодов шиповника широкошипового (*Rosa platyacantha* S.)»
(раздел: доклинические исследования)

Алматы 2021

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Заявление о выдаче патента Республики Казахстан на полезную модель № 2022/0626.2 «Крем обладающий антиоксидантным, осветляющим, антиколлагеназным, антиэластазным, антитирозиназным, антимеланомным действиями»

Дата поступления 15.07.2022	(85) Дата перевода международной заявки на национальную фазу	(21) Регистрационный № 2022/0626.2	(22) Дата подачи 15.07.2022
<input type="checkbox"/> (86) регистрационный номер международной заявки и дата международной подачи, установленные получающим ведомством <input type="checkbox"/> (87) номер и дата международной публикации международной заявки <input type="checkbox"/> (96) номер евразийской заявки и дата подачи заявки, установленные получающим ведомством <input type="checkbox"/> (97) номер и дата публикации евразийской заявки			
ЗАЯВЛЕНИЕ о выдаче патента Республики Казахстан на полезную модель			
Предоставляя указанные ниже документы, прошу (просим) выдать патент Республики Казахстан на имя заявителя(ей) (71) Заявитель(и): 1. Сабитов Асхат Султанович (ул. Ходжанова, д. 90, кв. 2, Алматы, 050060)		Код страны по стандарту ВОИС ST.3 (если он установлен) KZ	
(указывается полное имя или наименование и местожительство или местонахождение. Данные о местожительстве авторов-заявителей приводятся в графе, рядом с графой с кодом(72))			
Заполняется только при испрашивании приоритета по дате, более ранней, чем дата подачи заявки в РГП «Национальный институт интеллектуальной собственности» Прошу (просим) установить приоритет полезной модели по дате: <input type="checkbox"/> подачи первой(ых) заявки(ок) в государстве-участнике Парижской конвенции (пунктом 2 статьи 20 Закона) <input type="checkbox"/> подачи более ранней заявки в РГП «Национальный институт интеллектуальной собственности» в соответствии с пунктом 4 статьи 20 Закона <input type="checkbox"/> подачи первоначальной заявки в РГП «Национальный институт интеллектуальной собственности» в соответствии с пунктом 5 статьи 20 Закона приоритета первоначальной заявки (пунктом 5 статьи 20 Закона) (номер заявки _____, дата подачи _____) <input type="checkbox"/> поступления дополнительных материалов к более ранней заявке (пунктом 3 статьи 20 Закона)			
(31) № первой, более ранней, первоначальной заявки	(32) Дата испрашиваемого приоритета	(33) Код страны подачи по ST.3 (при испрашивании конвенционного приоритета)	
(54) Название полезной модели Крем обладающий антиоксидантным, осветляющим, антиколлагеназным, антиэластазным, антитирозиназным, антимеланомным действиями Антиоксидантты, афартатын, антиколлагеназды, антиэластазды, антитирозиназалық, антимеланомдық қасиеті бар жалпақ тікенді негізіндегі крем			
Адрес для переписки (полный почтовый адрес и имя адресата) Пастухова Ольга Васильевна, 10 микрорайон, Алматы, Республика Казахстан, 05003500 Телефон: моб. 8 701 272 01 14 Мобильный тел. 8 701 272 01 14 Факс: Адрес электронной почты povpatent@mail.ru			
(74) Патентный поверенный (полное имя, регистрационный номер) или представитель заявителя(ей) (полное имя или наименование) Пастухова Ольга Васильевна, Рег. номер 18 от 15.04.1994			

Перечень прилагаемых документов	Количество листов в 1 экземпляре	Количество экземпляров	(место для штампа РГП «Национальный институт интеллектуальной собственности»)
<input type="checkbox"/> приложение к заявлению			
<input checked="" type="checkbox"/> описание полезной модели	11	1	
<input checked="" type="checkbox"/> формула полезной модели	1	1	
<input checked="" type="checkbox"/> чертеж(и) и иные материалы	8	1	
<input checked="" type="checkbox"/> реферат	1	1	
<input checked="" type="checkbox"/> документ об оплате подачи заявки	1	1	
<input type="checkbox"/> документ, подтверждающий наличие оснований для уменьшения размера оплаты			
<input type="checkbox"/> копия(и) первой(ых) заявки(ок) (при испрашивании конвенционного приоритета)			
<input type="checkbox"/> документы заявки на иностранном языке			
<input checked="" type="checkbox"/> доверенность, удостоверяющая полномочия патентного поверенного или представителя	1	1	
<input type="checkbox"/> другой документ (указать)			
№ фигуры чертежей, предлагаемой для публикации с формулой(рефератом) 11			
(72) Автор(ы) (указывается полное имя)	Полный почтовый адрес местожительства, включая наименование страны и ее код по стандарту ВОИС ST.3, если он установлен		
1. Сабитов Асхат Султанович	050060, ул. Ходжанова, д. 90, кв. 2, Алматы, KZ, 050060		
2. Сакипова Зурияда Бектемировна	Самал 3, д. 25, кв. 29, Алматы, KZ, a25d0b1		
3. Ибрагимова Лилия Николаевна	2 микрорайон, д. 11, кв. 25., Алматы, KZ, 050062		
4. Сермухамедова Ольга Владимировна	050000, ул. Наурызбай Батыра, 70 кв.34, Алматы, KZ, 050000		
5. Жумашова Гульсим Токановна	050063, Жетысу 2, д. 80, кв. 106, Алматы, KZ, 050063		
Я (мы) прошу (просим) не упоминать меня (нас) как автора(ов) при публикации сведений о выдаче патента на полезную модель			
Подпись(и) автора(ов):			
Согласен на использование сведений, составляющих охраняемую законом тайну, содержащуюся в информационных системах			
Подпись			
15.07.2022		Подписано с помощью ЭЦП ПАСТУХОВА ОЛЬГА Роль (Патентный поверенный)	
Подпись(и) заявителя(ей) (при подписании от имени юридического лица подпись руководителя скрепляется печатью)			



ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Акт внедрения технологии сбора, заготовки и хранения лекарственного растительного сырья
Rosa platyacantha Schrenk, Акт № 8 от 28.10.2019 г, ТОО «ФитОлеум», г. Есик

АКТ ВНЕДРЕНИЯ № 8

г. Есик

28.10.2019 г.

результатов PhD диссертационной работы Сабитов А.С.

1. Наименование: внедрение технологии сбора, заготовки и хранения лекарственного растительного сырья *Rosa platyacantha* Schrenk.
2. Название организации: ТОО «ФитОлеум», РК, г. Есик, ул. Маметовой, 25.
3. Область применения: фармацевтическое производство.
4. Основное содержание внедрения, разработанного в рамках выполнения диссертационной работы: технология сбора, заготовки и хранения лекарственного растительного сырья *Rosa platyacantha* Schrenk состоит из следующих технологических стадий: сбор сырья, обработка сырья, сушка сырья, упаковка в мешки, склад(хранение).
5. Формы и методы внедрения: на основании динамики накопления биологически активных веществ установлены оптимальные сроки сбора лекарственного растительного сырья *Rosa platyacantha* Schrenk (плоды - конец августа и начало сентября, цветки, бутоны, лепестки и листья - май).
6. Технологическая схема заготовки лекарственного растительного сырья *Rosa platyacantha* Schrenk представлена на рисунке 1.



Рисунок 1 – Технологическая схема заготовки растительного сырья *Rosa platyacantha* Schrenk

7. Эффективность внедрения: внедрение технологии сбора, заготовки и хранения в рамках требований международных надлежащих практик GACP и GMP, обеспечить качество, эффективность и безопасность лекарственных средств, увеличит номенклатуру и конкурентоспособность, снизить импортозависимость, предоставит возможность отечественным производителям выход на внешние рынки.



Директор ТОО «ФитОлеум»

Начальник производства

О.В. Сермухамедова

Г.Б. Наден

Протокол № 1
От 28.10.2019 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Акт внедрения способа получения экстрактов из сырья *Rosa platyacantha* Schrenk, Акт № 9 от 16.03.2020 г, ТОО «ФитОлеум», г. Есик

АКТ ВНЕДРЕНИЯ №9

г. Есик

16.03.2020 г.

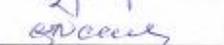
результатов PhD диссертационной работы Сабитов А.С.

1. Наименование: внедрение технологии получения сухих экстрактов из плодов, стеблей, цветков и листьев *Rosa platyacantha* Schrenk.
2. Название организации: ТОО «ФитОлеум», РК, г. Есик, ул. Маметовой, 25.
3. Область применения: фармацевтика, в области технологии лекарственных форм
4. Основное содержание внедрения, разработанного в рамках выполнения диссертационной работы: производство сухих экстрактов из плодов, стеблей, цветков и листьев *Rosa platyacantha* Schrenk состоит из следующих технологических стадий: подготовка ингредиентов, замачивание, настаивание, фильтрация, сушка, упаковка и маркировка. Перед началом технологического процесса все используемые в производстве ингредиенты и материалы проходят контроль качества на соответствие требованиям нормативных документов. Расчитанное количество ЛРС шиповника широколипового измельчали на мельнице до размера 0,5-3 мм, измельченное сырье загружают в мацерационный бак и заливают рассчитанным количеством экстрагента, спиртом этиловым 40%, намачивают 4 часа при температуре не выше 25°C. По истечении указанного времени набухшее сырье загружают в перколятор, заливают экстрагентом до зеркал и настаивают в течение 24 часов при температуре не выше 25°C. Затем начинают перколяцию со скоростью 1/24 об/ч (соотношение сырья и экстрагента - 1:10), после объединения сливы, отжимают шрот. Полученный полупродукт отстаивают при температуре 10±5°C в течение 48 часов. Отстоявшийся экстракт отделяют от балластной массы, подвергают трехступенчатой фильтрации (размер пор фильтров 1.0 мкм; 0.5 мкм; 0.65/0.45 мкм) и сушат при помощи распылительной сушилки. Полученный порошок фасуют в полиэтиленовые пакеты, запаивают; затем маркируют в соответствии с требованиями уполномоченного органа и упаковывают в пачки из картона.
5. Формы и методы внедрения: разработан новый способ получения сухих экстрактов из плодов, стеблей, цветков и листьев *Rosa platyacantha* Schrenk.
6. Эффективность внедрения: предлагаемая технология позволяет получить экстракты *Rosa platyacantha* Schrenk, представляющие собой субстанции фармакопейного качества для разработки новых высокоэффективных лекарственных средств для фармацевтической промышленности.



Директор ТОО «ФитОлеум»

Начальник производства

О.В. Сермухамедова

Г. Б. Наден

Протокол № 2
От 17.03.2020 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

Технологический регламент на получение и производство экстрактов из сырья *Rosa platyacantha* Schrenk.

 Fitoleum Since 1992	ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ РЕГЛАМЕНТ НА ПОЛУЧЕНИЕ И ПРОИЗВОДСТВО ЭКСТРАКТОВ ИЗ СЫРЬЯ <i>ROSA PLATYACANTHA</i> SCHRENK.		
ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ РЕГЛАМЕНТ			
ФСК – СМК – ЛР – ШШ – 2019	Версия 01	Страница 1 из 25	
 «УТВЕРЖДАЮ» Директор Сермухамедова О.В. «15» <u>ноября</u> 20 <u>19</u> г.			
ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ РЕГЛАМЕНТ НА ПОЛУЧЕНИЕ И ПРОИЗВОДСТВО ЭКСТРАКТОВ ИЗ СЫРЬЯ <i>ROSA PLATYACANTHA</i> SCHRENK.			
	Фамилия И.О., должность	Дата	Подпись
СОГЛАСОВАНО	Куатова А.Н. Руководитель департамента по качеству	«14» <u>ноября</u> 20 <u>19</u> г.	
	Сабитов А.С. PhD – докторант	«14» <u>ноября</u> 20 <u>19</u> г.	
Введение в действие	«15» <u>ноября</u> 20 <u>19</u> г.		
Дата пересмотра	«15» <u>ноября</u> 20 <u>20</u> г.		

Фармацевтическая компания ТОО «ФитОлеум», Казахстан
КОНФИДЕНЦИАЛЬНО

ПРИЛОЖЕНИЕ Ж

Отчет валидации технологического процесса производства экстрактов из сырья *Rosa platyacantha* Schrenk.

 Fitoleum <small>Since 1992</small>	ОТЧЕТ ВАЛИДАЦИИ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПРОИЗВОДСТВА ЭКСТРАКТОВ ИЗ СЫРЬЯ <i>ROSA PLATYACANTHA</i> SCHRENK.																	
ОТЧЕТ ВАЛИДАЦИИ																		
ФСК – СМК – ОТ – ВАЛ – ШШ – 2020	Версия 01	Страница 1 из 25																
<div style="text-align: right; margin-right: 50px;"> <p>«УТВЕРЖДАЮ»</p> <p>Директор Сермухамедова О.В.</p> <p>«18» <u>сентября</u> -20 <u>20</u> г.</p> </div> 																		
<p>ОТЧЕТ ВАЛИДАЦИИ ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПРОИЗВОДСТВА ЭКСТРАКТОВ ИЗ СЫРЬЯ <i>ROSA PLATYACANTHA</i> SCHRENK.</p>																		
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;"></th> <th style="width: 45%;">Фамилия И.О., должность</th> <th style="width: 20%;">Дата</th> <th style="width: 20%;">Подпись</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">СОГЛАСОВАНО</td> <td>Куатова А.Н. Руководитель департамента по качеству</td> <td style="text-align: center;">«18» <u>сентября</u> 20 <u>20</u> г.</td> <td style="text-align: center;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">РАЗРАБОТАНО</td> <td>Сабитов А.С. PhD – докторант</td> <td style="text-align: center;">«18» <u>сентября</u> 20 <u>20</u> г.</td> <td style="text-align: center;"></td> </tr> </tbody> </table> <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 45%;">Введение в действие</td> <td style="text-align: center;">«18» <u>сентября</u> 20 <u>20</u> г.</td> </tr> <tr> <td>Дата гересмотра</td> <td style="text-align: center;">«18» <u>сентября</u> 20 <u>20</u> г.</td> </tr> </table>				Фамилия И.О., должность	Дата	Подпись	СОГЛАСОВАНО	Куатова А.Н. Руководитель департамента по качеству	«18» <u>сентября</u> 20 <u>20</u> г.		РАЗРАБОТАНО	Сабитов А.С. PhD – докторант	«18» <u>сентября</u> 20 <u>20</u> г.		Введение в действие	«18» <u>сентября</u> 20 <u>20</u> г.	Дата гересмотра	«18» <u>сентября</u> 20 <u>20</u> г.
	Фамилия И.О., должность	Дата	Подпись															
СОГЛАСОВАНО	Куатова А.Н. Руководитель департамента по качеству	«18» <u>сентября</u> 20 <u>20</u> г.																
РАЗРАБОТАНО	Сабитов А.С. PhD – докторант	«18» <u>сентября</u> 20 <u>20</u> г.																
Введение в действие	«18» <u>сентября</u> 20 <u>20</u> г.																	
Дата гересмотра	«18» <u>сентября</u> 20 <u>20</u> г.																	

ПРИЛОЖЕНИЕ И1

Таблица И1.1 – Спецификация качества на плоды *Rosa platyacantha* Schrenk.

Показатели качества	Нормы отклонений	Методы испытаний
1	2	3
Определение	Шиповника плоды представляют собой цельные или измельченные высушенные, очищенные от чашелистников и плодоножек цветоложа плоды <i>Rosa platyacantha</i> Schrenk.	По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ РК I, т. 1, Общая статья « <i>Плоды</i> ».
Идентификация: А. Макроскопия	<i>Цельное сырье.</i> Плоды ложные шаровидные, 2-3 см в диаметре, черно-фиолетового или красновато-коричневого цвета с расходящимися или кверху направленными чашелистиками. <i>Измельченное сырье.</i> Состоит из фрагментов ложного плода, образующегося из мясистого, полого, разросшегося цветоложа с остатками редуцированных чашелистников, наружная поверхность которых черно-фиолетового или красновато-коричневого цвета, выпуклая, блестящая и морщинистая, внутренняя поверхность светлее, обильно выстлана щетинистыми волосками.	ГФ РК I, т. 1
В. Микроскопия	Сырье измельчают в порошок (355) (2.9.12). Порошок оранжево-желтого цвета. При рассмотрении порошка плодов под микроскопом с использованием раствора <i>хлоралгидрата Р</i> наблюдается следующие диагностические элементы: многочисленные фрагменты цветоложа; многоугольные клетки наружного эпидермиса с утолщенными стенками и оранжево-желтым содержимым; внутренний эпидермис состоит из тонкостенных клеток, содержащих друзы и реже призмы кальция оксалата, рассеянные лигнифицированные клетки изодиаметричны и утолщены, пористые стенки которых образуют основу для трихом; многочисленные длинные одноклеточные трихомы длиной до 2 мм и толщиной 30- 45 мкм, сужающиеся по направлению к основанию, стенки сильно утолщены и с гладкой оболочкой, извилистые спиралеобразно расположенные; обрывки мякоти плода в виде многочисленных масляных оранжево-желтых глыбок.	ГФ РК I, т. 1
С. Тонкослойная хроматография	На хроматограмме испытуемого раствора на розовом фоне должна проявляться белая зона адсорбции, соответствующая по положению и интенсивности окраски основной зоне на	Тонкослойная хроматография, ГФ РК I, т. 1 2.2.27.

ПРОДОЛЖЕНИЯ ПРИЛОЖЕНИЕ И1

Продолжение Таблицы И1.1

1	2	3
	хроматограмме раствора СО (кислота аскорбиновая). На хроматограмме так же проявляются вблизи фронта растворителя интенсивная оранжево-желтая зона и в верхней трети ее части желтая зона (каротиноиды), возможно присутствие других зон адсорбции выше и ниже зоны кислоты аскорбиновой.	
Посторонние примеси	Других частей шиповника не более 2 %; части гипантия не более 20 %, почерневших, пригоревших, поврежденных вредителями и болезнями плодов не более 1%; органической примеси не более 0.5 %; минеральной примеси не более 0.5 %.	ГФ РК I, т. 1, 2.8.2
Потеря в массе при высушивании	Не более 10.0 %	ГФ РК I, т. 1, 2.2.32
Общая зола	Не более 7.0 %.	ГФ РК I, т. 1, 2.4.16
Зола, нерастворимая в кислоте хлороводородной	Не более 3.0 %	ГФ РК I, т. 1, 2.8.1
Микробиологическая чистота	Лекарственное растительное сырье должно соответствовать требованиям ГФ РК I, т. 1, 5.1.4, категория 4 А - Общее число жизнеспособных аэробных микроорганизмов: не более 10^7 бактерий и не более 10^5 грибов в грамме; - Не более 10^2 <i>Escherichia coli</i> в 1 г.	ГФ РК I, т. 1 2.6.12, 2.6.13
Количественное определение: кислоты аскорбиновой	Не менее 2.0 %	ГФ РК I, т. 1 2.2.20 (титриметрия)
Радионуклиды	Должно соответствовать требованиям «Санитарно-эпидемиологические требования к обеспечению радиационной безопасности»	Приказ МЗ РК № ҚР ДСМ-275/2020 от 20.10.2020 г.
Тяжелые металлы	В соответствии с требованиями государственного органа	
Упаковка	Сырье по 100 г упаковывают в трехслойные мешки из крафт-бумаги (в соответствии с ГОСТ 2228-81)	В соответствии с СП-фирмы
Маркировка	См. утвержденный макет упаковки	В соответствии с СП-фирмы
Транспортирование	В соответствии с ГОСТ 17768-90Е	ГОСТ 17768-90Е
Хранение	В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.	В соответствии с СП-фирмы
Срок хранения	2 года	В соответствии с СП-фирмы
Основное фармакологическое действие	Антиоксидантное действие	В соответствии с СП-фирмы

ПРИЛОЖЕНИЕ И2

Таблица И2.1 – Спецификация качества на цветки *Rosa platyacantha* Schrenk.

Показатели качества	Нормы отклонений	Методы испытаний
1	2	3
Определение	Высушенные цельные цветки <i>Rosa platyacantha</i> Schrenk, собранные в фазу начала цветения	По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ РК I, т. 1 Общая статья «цветки».
Идентификация: А. Макроскопия	Цветки одиночные, на длинных, 1,5-4 см длиной, большей частью голых цветоножках, при плодах кверху утолщающихся. Чашелистики короче лепестков, ланцетовидные, со слегка расширенной верхушкой, по краям и совнутри войлочно-шерстистые, 1-2 см длиной. Венчик 3-5 см в диаметре, лепестки желтые. Головки рылец крупные, беловойлочные	ГФ РК I, т. 1
В. Микроскопия	Порошок желтовато-зеленого цвета. При рассмотрении порошка под микроскопом с использованием раствора <i>хлорагидрата Р</i> наблюдаются следующие диагностические элементы: одноклеточные кроющие волоски, обычно толстостенные и с широким просветом, почти прямые или слегка изогнутые, ямчатые у основания; фрагменты эпидермиса чашелистиков с клетками, которые имеют волнистые или многоугольные стенки, и с аномоцит-ным устьичным аппаратом; клетки паренхимы мезофилла, содержащего друзы кристаллов оксалата кальция, обычно размером 10-20 мкм, которые связаны с жилками, содержащими группы мелких призматических кристаллов; кутикула с явственно заметной волнообразной исчерченностью; фрагменты пыльников, в которых виден эндотеций с изогнутыми и равномерно утолщенными краями; многочисленные сферические или эллиптические или треугольные пыльцевые зерна до 45 мкм в диаметре с 3 зародышевыми порами и бледной зернистой экзиной.	ГФ РК I, т. 1 2.9.12, 2.8.3
С. Тонкослойная хроматография	На хроматограмме испытуемого раствора должны обнаруживаться зоны адсорбции красно-коричневого цвета на уровне зон адсорбции рутина, кверцетина и кемпферола на хроматограмме раствора СО и зона адсорбции ярко-голубого цвета по положению и форме, соответствующая зоне адсорбции	Тонкослойная хроматография, ГФ РК I, т. 1 2.2.27.

ПРОДОЛЖЕНИЕ ПРИЛОЖЕНИЯ И2

Продолжение Таблицы И2.1

1	2	3
	хлорогеновой кислоты на хроматограмме раствора СО хлорогеновой кислоты. Допускается наличие других зон адсорбции ярко-оранжевого и желтого цвета между зонами адсорбции кверцетина и кемпферола на хроматограмме СО и голубых зон адсорбции в верхней трети хроматограммы	
Посторонние примеси	- присутствие других частей растения (ветки, цветоножки, листья) не более 8.0 %; - почерневшие и побуревшие цветки 2.0%; - другие посторонние примеси 2.0 %.	ГФ РК I, т. 1, 2.8.2
Потеря в массе при высушивании	Не более 10.0 %.	ГФ РК I, т. 1, 2.2.32
Общая зола	Не более 10.0 %.	ГФ РК I, т. 1, 2.4.16
Микробиологическая чистота	Лекарственное растительное сырье должно соответствовать требованиям ГФ РК I, т. 1, 5.1.4, категория 4 А - Общее ачисло жизнеспособных аэробных микроорганизмов: не более 10^7 бактерий и не более 10^5 грибов в граммe; - Не более 10^2 <i>Escherichia coli</i> в 1 г.	ГФ РК I, т. 1 2.6.12, 2.6.13
Количественное определение: флавоноидов в пересчете на кверцетин	Не менее 1.0 %	ГФ РК I, т. 1 2.2.25
Радионуклиды	Должно соответствовать требованиям «Санитарно-эпидемиологические требования к обеспечению радиационной безопасности»	Приказ МЗ РК № ҚР ДСМ-275/2020 от 20.10.2020 г.
Тяжелые металлы	В соответствии с требованиями государственного органа	
Упаковка	Сырье по 100 г упаковывают в трехслойные мешки из крафт-бумаги (в соответствии с ГОСТ 2228-81)	В соответствии с СП-фирмы
Маркировка	См. утвержденный макет упаковки	В соответствии с СП-фирмы
Транспортирование	В соответствии с ГОСТ 17768-90Е	ГОСТ 17768-90Е
Хранение	В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.	В соответствии с СП-фирмы
Срок хранения	2 года	В соответствии с СП-фирмы
Основное фармакологическое действие	Антиоксидантное действие	В соответствии с СП-фирмы

ПРИЛОЖЕНИЕ ИЗ

Таблица ИЗ.1 – Спецификация качества на листья *Rosa platyacantha* Schrenk.

Показатели качества	Нормы отклонений	Методы испытаний
1	2	3
Определение	Сухие цельные или фрагментированные листья <i>Rosa platyacantha</i> Schrenk, собранные в фазу начала цветения	По внешнему виду должны соответствовать требованиям ГФ РК I, т. 1 Общая статья «Листья».
Идентификация: А. Макроскопия	Листья с 5-9 листочками и голым или паутинисто-волосистым стерженьком, листочки обычно округлые, голые или снизу, по крайней мере по жилкам, рассеянно-волосистые, более светлые, по краям с 4-11 крупными, заостренными или туповатыми зубцами.	ГФ РК I, т. 1
В. Микроскопия	Порошок зеленого цвета. При рассмотрении порошка под микроскопом с использованием раствора <i>хлоралгидрата Р</i> наблюдаются следующие диагностические элементы: верхний эпидермис представлен одним слоем клеток – продолговато – прямоугольной формы. Клетки верхнего эпидермиса соединены плотно и покрыты тонким слоем кутикулы. Нижний эпидермис, также представлен одним слоем клеток – округло-продолговатой формы с многочисленными устьицами. Стенки клеток эпидермиса слабо извилистые с единичными простыми волосками. Под верхним эпидермисом располагается один ряд клеток столбчатого мезофилла, клетки губчатого мезофилла расположены двумя слоями под столбчатым мезофиллом и имеют рыхлую структуру, клетки мелкие, с многочисленными межклетниками заполненными воздухом, вытянутые. В структуре листовых пластинок отмечены идиобласты (секреторные клетки), которые располагаются преимущественно под слоем столбчатого мезофилла и вдоль центральной части листовой пластинки. Идиобласты среди паренхимной ткани, четко выделяются, имеют изодиаметрическую, почти шаровидную форму с содержимым	ГФ РК I, т. 1 2.9.12, 2.8.3
С. Тонкослойная хроматография	На хроматограмме испытуемого раствора должны обнаруживаться зона адсорбции красно-коричневого цвета на уровне зоны адсорбции кверцетина на хроматограмме раствора СО и зона адсорбции ярко-голубого	Тонкослойная хроматография, ГФ РК I, т. 1 2.2.27.

ПРОДОЛЖЕНИЕ ПРИЛОЖЕНИЯ ИЗ

Продолжение Таблицы ИЗ.1

1	2	3
	цвета по положению и форме, соответствующая зоне адсорбции хлорогеновой кислоты на хроматограмме раствора СО хлорогеновой кислоты. Допускается наличие других зон адсорбции ярко-оранжевого и белого цвета выше зоны адсорбции кверцетина на хроматограмме СО, голубых зон адсорбции в верхней трети хроматограммы и ярко красные зоны на уровне фронта растворителей.	
Посторонние примеси	- другие части растения (ветки, цветки и др) не более 8.0 %; - другие посторонние примеси 2.0 %.	ГФ РК I, т. 1, 2.8.2
Потеря в массе при высушивании	Не более 10.0 %	ГФ РК I, т. 1, 2.2.32
Общая зола	Не более 10.0 %.	ГФ РК I, т. 1, 2.4.16
Микробиологическая чистота	Лекарственное растительное сырье должно соответствовать требованиям ГФ РК I, т. 1, 5.1.4, категория 4 А - Общее число жизнеспособных аэробных микроорганизмов: не более 10^7 бактерий и не более 10^5 грибов в грамме; - Не более 10^2 <i>Escherichia coli</i> в 1 г.	ГФ РК I, т. 1 2.6.12, 2.6.13
Количественное определение: флавоноидов в пересчете на кверцетин	Не менее 2.0 %	ГФ РК I, т. 1 2.2.25
Радионуклиды	Должно соответствовать требованиям «Санитарно-эпидемиологические требования к обеспечению радиационной безопасности»	Приказ МЗ РК № КР ДСМ-275/2020 от 20.10.2020 г.
Тяжелые металлы	В соответствии с требованиями государственного органа	
Упаковка	Сырье по 100 г упаковывают в трехслойные мешки из крафт-бумаги (ГОСТ 2228-81)	В соответствии с СП-фирмы
Маркировка	См. утвержденный макет упаковки	В соответствии с СП-фирмы
Транспортирование	В соответствии с ГОСТ 17768-90Е	ГОСТ 17768-90Е
Хранение	В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.	В соответствии с СП-фирмы
Срок хранения	2 года	В соответствии с СП-фирмы
Основное фармакологическое действие	Антиоксидантное действие	В соответствии с СП-фирмы

ПРИЛОЖЕНИЕ И4

Таблица И4.1 – Спецификация качества на экстракт из плодов *Rosa platyacantha* Schrenk.

Показатели качества	Нормы отклонений	Методы испытаний
1	2	3
Определение	Сухой порошок коричневого цвета, запах и вкус свойственный <i>Rosa platyacantha</i> Schrenk	ГФ РК I, т. 1
Идентификация: Тонкослойная хроматография	На хроматограмме испытуемого раствора на розовом фоне должна проявляться белая зона адсорбции, соответствующая по положению и интенсивности окраски основной зоне на хроматограмме раствора СО (кислота аскорбиновая). На хроматограмме так же проявляются вблизи фронта растворителя интенсивная оранжево-желтая зона и в верхней трети ее части желтая зона (каротиноиды), возможно присутствие других зон адсорбции выше и ниже зоны кислоты аскорбиновой	Тонкослойная хроматография, ГФ РК I, т. 1 2.2.27.
Потеря в массе при высушивании	Не более 10.0 %	ГФ РК I, т. 1, 2.2.32
Тяжелые металлы	В соответствии с требованиями государственного органа	
Микробиологическая чистота	Препарат должен соответствовать требованиям ГФ РК I, т. 1, 5.1.4, категория 3 В. Общее число аэробных бактерий – не более 10000 в 1 г. Общее число грибов – не более 100 в 1 г или мл. Не более 100 энтеробактерий и некоторых других грамотрицательных бактерий в 1 г. Отсутствие <i>Salmonella</i> в 10 г. Отсутствие <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г.	ГФ РК I, т. 1 2.6.12, 2.6.13
Количественное определение: кислоты аскорбиновой	Не менее 10.0 %	ГФ РК I, т. 1 2.2.25
Упаковка	По 10 г препарата в стеклянные банки для лекарственных средств из оранжевого стекла класса I (ГФ РК I, т. 1, 3.2.1) с винтовой горловиной, укупоривают навинчиваемыми полипропиленовыми крышками с контролем первого вскрытия (ГФ РК I, т. 1, 3.2.2). На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной по ГОСТ 7625-86Е. Каждую банку вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках упаковывают в коробку из картона коробочного марки хром-эрзац по ГОСТ 7933-89 или из картона хром-эрзац для складных	В соответствии с СП-фирмы

ПРОДОЛЖЕНИЕ ПРИЛОЖЕНИЯ И4

Продолжение Таблицы И4.1

1	2	3
	коробок по ТУ 63.151-01-03. для потребительской тары по ГОСТ 7933-89. Коробки упаковывают в групповую тару по 50 штук, на которую наклеивают этикетку в соответствии с ГОСТ 17768-90Е	
Маркировка	См. утвержденный макет упаковки	В соответствии с СП-фирмы
Транспортирование	В соответствии с ГОСТ 17768-90Е	ГОСТ 17768-90Е
Хранение	В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.	В соответствии с СП-фирмы
Срок хранения	2 года	В соответствии с СП-фирмы
Основное фармакологическое действие	Антиоксидантное действие	В соответствии с СП-фирмы

ПРИЛОЖЕНИЕ И5

Таблица И5.1 – Спецификация качества на экстракт из цветков *Rosa platyacantha* Schrenk.

Показатели качества	Нормы отклонений	Методы испытаний
1	2	3
Определение	Сухой порошок коричневого цвета, запах и вкус свойственный <i>Rosa platyacantha</i> Schrenk	ГФ РК I, т. 1
Идентификация: Тонкослойная хроматография	На хроматограмме испытуемого раствора должны обнаруживаться зоны адсорбции красно-коричневого цвета на уровне зон адсорбции рутина, кверцетина и кемпферола на хроматограмме раствора СО и зона адсорбции ярко-голубого цвета по положению и форме, соответствующая зоне адсорбции хлорогеновой кислоты на хроматограмме раствора СО хлорогеновой кислоты. Допускается наличие других зон адсорбции ярко-оранжевого и желтого цвета между зонами адсорбции кверцетина и кемпферола на хроматограмме СО и голубых зон адсорбции в верхней трети хроматограммы	Тонкослойная хроматография, ГФ РК I, т. 1 2.2.27.
Потеря в массе при высушивании	Не более 10.0 %	ГФ РК I, т. 1, 2.2.32
Тяжелые металлы	В соответствии с требованиями государственного органа	
Микробиологическая чистота	Препарат должен соответствовать требованиям ГФ РК I, т. 1, 5.1.4, категория 3 В. Общее число аэробных бактерий – не более 10000 в 1 г. Общее число грибов – не более 100 в 1 г или мл. Не более 100 энтеробактерий и некоторых других грамотрицательных бактерий в 1 г. Отсутствие <i>Salmonella</i> в 10 г. Отсутствие <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г.	ГФ РК I, т. 1 2.6.12, 2.6.13
Количественное определение: -флавоноидов в пересчете на кверцетин; -фенольных соединений в пересчете на галловую кислоту	не менее 0,2 % не менее 1,0%	ГФ РК I, т. 1 2.2.25
Упаковка	По 10 г препарата в стеклянные банки для лекарственных средств из оранжевого стекла класса I (ГФ РК I, т. 1, 3.2.1) с винтовой горловиной, укупоривают навинчиваемыми полипропиленовыми крышками с контролем	В соответствии с СП-фирмы

ПРОДОЛЖЕНИЕ ПРИЛОЖЕНИЯ И5

Продолжение Таблицы И5.1

1	2	3
	<p>первого вскрытия (ГФ РК I, т. 1, 3.2.2). На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной по ГОСТ 7625-86Е. Каждую банку вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках упаковывают в коробку из картона коробочного марки хром-эрзац по ГОСТ 7933-89 или из картона хром-эрзац для складных коробок по ТУ 63.151-01-03. для потребительской тары по ГОСТ 7933-89. Коробки упаковывают в групповую тару по 50 штук, на которую наклеивают этикетку в соответствии с ГОСТ 17768-90Е</p>	
Маркировка	См. утвержденный макет упаковки	В соответствии с СП-фирмы
Транспортирование	В соответствии с ГОСТ 17768-90Е	ГОСТ 17768-90Е
Хранение	В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.	В соответствии с СП-фирмы
Срок хранения	2 года	В соответствии с СП-фирмы
Основное фармакологическое действие	Антиоксидантное действие	В соответствии с СП-фирмы

ПРИЛОЖЕНИЕ И6

Таблица И6.1 – Спецификация качества на экстракт из листьев *Rosa platyacantha* Schrenk.

Показатели качества	Нормы отклонений	Методы испытаний
1	2	3
Определение	Сухой порошок зеленовато-коричневого цвета, запах и вкус свойственный <i>Rosa platyacantha</i> Schrenk	ГФ РК I, т. 1
Идентификация: Тонкослойная хроматография	На хроматограмме испытуемого раствора должны обнаруживаться зона адсорбции красно-коричневого цвета на уровне зоны адсорбции кверцетина на хроматограмме раствора СО и зона адсорбции ярко-голубого цвета по положению и форме, соответствующая зоне адсорбции хлорогеновой кислоты на хроматограмме раствора СО хлорогеновой кислоты. Допускается наличие других зон адсорбции ярко-оранжевого и белого цвета выше зоны адсорбции кверцетина на хроматограмме СО, голубых зон адсорбции в верхней трети хроматограммы и ярко красные зоны на уровне фронта растворителей.	Тонкослойная хроматография, ГФ РК I, т. 1 2.2.27.
Потеря в массе при высушивании	Не более 10.0 %	ГФ РК I, т. 1, 2.2.32
Тяжелые металлы	В соответствии с требованиями государственного органа	
Микробиологическая чистота	Препарат должен соответствовать требованиям ГФ РК I, т. 1, 5.1.4, категория 3 В. Общее число аэробных бактерий – не более 10000 в 1 г. Общее число грибов – не более 100 в 1 г или мл. Не более 100 энтеробактерий и некоторых других грамотрицательных бактерий в 1 г. Отсутствие <i>Salmonella</i> в 10 г. Отсутствие <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г.	ГФ РК I, т. 1 2.6.12, 2.6.13
Количественное определение: -флавоноидов в пересчете на кверцетин; -фенольных соединений в пересчете на галловую кислоту	не менее 0,2 % не менее 1,0%	ГФ РК I, т. 1 2.2.25
Упаковка	По 10 г препарата в стеклянные банки для лекарственных средств из оранжевого стекла класса I (ГФ РК I, т. 1, 3.2.1) с винтовой горловиной, укупоривают навинчиваемыми	В соответствии с СП-фирмы

ПРОДОЛЖЕНИЕ ПРИЛОЖЕНИЯ И6

Продолжение Таблицы И6.1

1	2	3
	<p>полипропиленовыми крышками с контролем первого вскрытия (ГФ РК I, т. 1, 3.2.2).</p> <p>На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной по ГОСТ 7625-86Е. Каждую банку вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках упаковывают в коробку из картона коробочного марки хром-эрзац по ГОСТ 7933-89 или из картона хром-эрзац для складных коробок по ТУ 63.151-01-03. для потребительской тары по ГОСТ 7933-89. Коробки упаковывают в групповую тару по 50 штук, на которую наклеивают этикетку в соответствии с ГОСТ 17768- 90Е</p>	
Маркировка	См. утвержденный макет упаковки	В соответствии с СП-фирмы
Транспортирование	В соответствии с ГОСТ 17768-90Е	ГОСТ 17768-90Е
Хранение	В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.	В соответствии с СП-фирмы
Срок хранения	2 года	В соответствии с СП-фирмы
Основное фармакологическое действие	Антиоксидантное действие	В соответствии с СП-фирмы

ПРИЛОЖЕНИЕ К

Стандарт организации СТ ТОО 040840006381-01-2022 «Крем с шиповником широкошиповым», ТОО «Жайик-AS», г. Алматы

СТАНДАРТ ОРГАНИЗАЦИИ

Товарищества с ограниченной ответственностью
«Жайик-AS»

УДК 668.58:006.354

КП ВЭД 20.42.15

МКС 71.100.70

УТВЕРЖДАЮ

 Директор
ТОО «Жайик-AS»
М.К.Каманова
«__» _____ 2022г



Крем с шиповником широкошиповым
СТ ТОО 040840006381-01-2022
(вводится впервые)

Срок действия с _____ 20__ г
до _____ 20__ г

РАЗРАБОТАНО

 Технолог
ТОО «Жайик-AS»
А.Сабитов
«__» _____ 2022г

Держатель подлинника
ТОО «Жайик-AS»
Республика Казахстан,
050009, г. Алматы, Алмалинский район,
пр.Гагарина, д.10,п.п.56

г.Алматы

ПРИЛОЖЕНИЕ Л

Протокол испытаний Крема косметического с шиповником широкошиповым от 20.01.2021 г.

 Fitoleum <small>Since 1992</small>	ПРОТОКОЛ ИСПЫТАНИЙ КРЕМ КОСМЕТИЧЕСКИЙ С ШИПОВНИКОМ ШИРОКОШИПОВЫМ
--	---

ПРОТОКОЛ ИСПЫТАНИЙ
от 20/01/2021

Наименование продукта	Крем косметический с шиповником широкошиповым
Производитель:	ТОО «Жайнк-AS», пр. Гагарина 10, уг. ул. Богенбай Батыра, Алматы, Казахстан
Тип контроля:	Контроль готовой продукции
Серия (срок годности):	01-ККШШ-2021
Дата производства:	11/01/2021
Нормативный документ:	СП-фирмы
Дата испытаний:	15/01/2021
Условия испытаний:	Температура: 17,3°C; Влажность: 44 %

Результаты испытаний

Показатель	Спецификация	Результат
1	3	4
Внешний вид	Крем однородной массы, без постор.примесей	Соответствует
Цвет	Свойственный цвету используемых ингредиентов крема.	Светло бурый
Запах	Приятный, свойственный запаху используемых ингредиентов крема	Приятный, свойственный сырью шиповника широкошипового
Физико-химические показатели:		
Массовая доля влаги и летучих веществ, %	От 5.0 до 98.0	47.4
pH	От 4.0 до 9.0	5,75
Термостабильность	Стабилен	Соответствует
Микробиологическая чистота: КМАФАнМ в 1 г <i>Escherichia coli</i> в 0,5 г <i>P. aeruginosa</i> в 0,5 г <i>S. aureus</i> в 0,5 г <i>Candida albicans</i> в 0,5 мл	Не более 10 ² Не допускается Не допускается Не допускается Не допускается	Отсутствует Отсутствует Отсутствует Отсутствует Отсутствует
Токсичные элементы: Свинец (Pb) Мышьяк (As) Ртуть (Hg)	Не более 5,0 мг/кг Не более 5,0 мг/кг Не более 1,0 мг/кг	Отсутствует Отсутствует Отсутствует
Масса нетто содержимого контейнера, г	Не менее 100	100,2
Контроль упаковки	Упаковка должна быть безопасной	Соответствует
Контроль маркировки	Маркировка нанесена на государственном и русском языках. Способы и средства нанесения маркировки не влияют на качество и безопасность упакованного продукта	Соответствует

Подтверждаем, что вышеуказанный продукт соответствует стандарту

Руководитель ОКК	Переверзева И.В.	
------------------	------------------	---

Фармацевтическая компания ТОО ФитОлеум, Казахстан
КОНФИДЕНЦИАЛЬНО

Выдано ОКК

ПРИЛОЖЕНИЕ М

Технологический регламент на производство крема косметического из *Rosa platyacantha* Schrenk., ТОО «Жайик-AS», г. Алматы



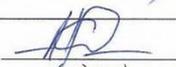
ТОО Жайик-AS

Код: 0237
Версия: 01

УТВЕРДИЛ

Генеральный директор
ТОО Жайик-AS
М. К. Киманова
Киманова М. К.
(подпись)

Технологический регламент на производство крема косметического из *Rosa platyacantha* Schrenk.

Согласовал:	Сакипова З.Б. – научный консультант	 (подпись)
Разработал:	Сабитов А.С. – PhD докторант	 (подпись)

Введение в действие

ПРИЛОЖЕНИЕ Н

Отчет валидации технологического процесса производства крема косметического из *Rosa platyacantha* Schrenk., ТОО «Жайик-AS», г. Алматы



ТОО Жайик-AS

Код: 0231
Версия: 01

УТВЕРДИЛ

Генеральный директор

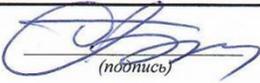
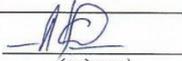
ТОО Жайик-AS

Каманова М. К.

(подпись)



Отчет валидации технологического процесса производства крема косметического из *Rosa platyacantha* Schrenk.

Согласовал:	Сакипова З.Б. – научный консультант	 (подпись)
Разработал:	Сабитов А.С. – PhD докторант	 (подпись)

Введение в действие

ПРИЛОЖЕНИЕ П

Акт внедрения технологии производства крема косметического из *Rosa platyacantha* Schrenk., ТОО «Жайик-AS», г. Алматы

Утверждаю
Генеральный директор



АКТ

опытно - промышленной апробации результатов диссертационной работы PhD докторанта Сабитова А.С.

PhD докторант Сабитов А.С. под руководством специалистов отдела исследований и разработок успешно провел апробацию технологии изготовления крема на основе экстрактов из лекарственного растительного сырья *Rosa platyacantha* Schrenk в опытно - промышленных условиях на предприятии ТОО «Жайик- AS».

В результате проведенных работ по изготовлению крема установлены рациональность разработанного состава, подобраны и отработаны технологические параметры.

На основании проведенных исследований успешно проведена валидация трех опытно - промышленных серий. Отбор проб проводили в валидационном объеме, исследован худший случай, контролированы критические технологические параметры с учетом оценки рисков.

Разработаны проект опытно – промышленного технологического регламента и спецификация качества.

Полученный крем соответствуют требованиям ТР ТС 009/2011 и спецификации качества.

Научный консультант

Сакипова З.Б.

PhD докторант

Сабитов А.С.

« » _____ 202 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ Р

Технико-экономическое обоснование производства крема косметического из *Rosa platyacantha* Schrenk., ТОО «Жайик-AS», г. Алматы



ТОО Жайик-AS

Код: 0237
Версия: 01

УТВЕРДИЛ

Генеральный директор
ТОО Жайик-AS

М. К. Киманова
(подпись) **Киманова М. К.**



Технико-экономическое обоснование производства крема косметического из *Rosa platyacantha* Schrenk.

Согласовал:	Сакипова З.Б. – научный консультант	<i>З.Б. Сакипова</i> (подпись)
Разработал:	Сабитов А.С. – PhD докторант	<i>А.С. Сабитов</i> (подпись)

Введение в действие

ПРИЛОЖЕНИЕ С

Акт внедрения результатов диссертационной работы на Кафедре косметологии,
Университет информационных технологий и менеджмента в Жешуве,
г. Жешув, Польша

АКТ

on the implementation of the results of Askhat Sabitov's dissertation work
"Development and conformity assessment of *Rosa platyacantha* S. based perfumery and
cosmetic product", presented for the degree of Doctor of Philosophy (PhD) in specialty
6D074800 - "Technology of pharmaceutical production"
at the Department of Cosmetology, University of Information Technology and
Management in Rzeszow (Poland)

1. Title of the scientific development for implementation: establishment of the composition and manufacturing technology of a prototypic cosmetic cream with *Rosa platyacantha* S. active substances and its conformity assessment in the framework of a dissertation research on the subject "Development and conformity assessment of *Rosa platyacantha* S. based perfumery and cosmetic product".

2. Name and address of the organization where the implementation was carried out: the cosmetic formulation was implemented and investigated in the scientific laboratories of The Department of Cosmetology, University of Information Technology and Management in Rzeszow, Sucharskiego 2, 35-225, Rzeszow (Poland), including The Laboratory of Cosmetic Formulation, The Laboratory of Cell and Tissue Culture and The Laboratory of Biochemistry and Immunology.

3. The area of application: Pharmacy and cosmetology. Establishment of the composition, manufacturing technology and conformity assessment of the cream were developed by experts in the field of cosmetology and cosmetic formulations.

4. Efficacy of implementation: the methods allow to establish the optimal composition and manufacturing technology of cosmetic cream with *Rosa platyacantha* S. active substances. In addition, conformity assessment of the compliance of cosmetic products with regulatory requirements enables to confirm its quality, effectiveness and safety.

The results of the research work are presented in the following publication:

- Sabitov, A.; Gawel-Bęben, K.; Sakipova, Z.; Strzypek-Gomółka, M.; Hoian, U.; Satbayeva, E.; Głowniak, K.; Ludwiczuk, A. *Rosa platyacantha* Schrenk from Kazakhstan—Natural Source of Bioactive Compounds with Cosmetic Significance // *Molecules* - 2021, - Vol. 26(9). - 2578. - pp. 1-19.

Wieloletni Wydział Inżynierii i Zarządzania
z siedzibą w Rzeszowie
KATEDRA KOSMETOLOGII
35-030 Tytuł, Niezawieszna 2/10c
tel. 17 286 11 01, 17 286 12 15

Prof. dr hab. Kazimierz Głowniak
Chair of the Department of Cosmetology
The University of Information Technology
and Management in Rzeszów

ПРИЛОЖЕНИЕ Т

Справка о наличии публикаций в научных изданиях, входящих в международные информационные ресурсы Web of Science (Clarivate Analytics) и Scopus (Elsevier)
АО «Национальный центр государственной научно-технической экспертизы»
№ 3378/15-03-03 от 04.07.2022 г.

КАЗАХСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ
БҒЫМ ЖӘНЕ ҒЫЛЫМ МИНИСТЕРЛІГІ
ҒЫЛЫМ КОМИТЕТІ
«ҰЛТТЫҚ МЕМЛЕКЕТТІК ҒЫЛЫМИ-
ТЕХНИКАЛЫҚ САРАПТАМА ОРТАЛЫҒЫ»
АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫ



МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН
КОМИТЕТ НАУКИ
АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ГОСУДАРСТВЕННОЙ
НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ»

050026, Республика Казахстан
г. Алматы, ул. Бегебди батыра, 221
Тел.: +7 (727) 378-05-09
Email: info@ncste.kz http://www.ncste.kz
dir@ncste.kz

050026, Республика Казахстан
г. Алматы, ул. Бегебди батыра, 221
Тел.: +7 (727) 378-05-09
Email: info@ncste.kz http://www.ncste.kz
dir@ncste.kz

№ 3378/15-03-03 от 04.07.2022

Сабитов Асхат Султанович

На иск. № от 28 июня 2022 года

АО «НЦГНТЭ» предоставляет информацию о наличии публикаций Сабитова Асхата Султановича в научных изданиях, входящих в международные информационные ресурсы Web of Science (Clarivate Analytics) и Scopus (Elsevier).

«Molecules» (Switzerland), ISSN 1420-3049, годы охвата в Web of Science Core Collection с 1997 года по настоящее время, в Scopus с 1992, с 1996 года по настоящее время. Предметная область – химия: химия (разное), физическая и теоретическая химия, органическая химия, аналитическая химия; фармакология, токсикология и фармацевтика: лекарствоведение, поиск новых лекарств; биохимия, генетика и молекулярная биология: молекулярная медицина; биохимия и молекулярная биология; химия.

Статья Сабитова А.С.:

Sabitov Askhat, Gawel-Bęben Katarzyna, Sakipova Zuriyadda, Strzępek-Gomółka Marcelina, Hoian Uliana, Satbayeva Elmira, Główniak Kazimierz, Ludwiczuk Agnieszka. Rosa platyacantha schrenk from kazakhstan—natural source of bioactive compounds with cosmetic significance // Molecules. – 2021. – Vol. 26, Iss. 9. – Article number 2578.

Статья выявлена в базах данных Web of Science Core Collection и Scopus. В момент ее опубликования в 2021 году журнал «Molecules» имел Impact Factor за 2019 год равный 3,267, и квартиль по биохимии и молекулярной биологии – Q2; квартиль по химии, междисциплинарным трудам – Q2. Имел CiteScore за 2019 год равный 4,1, и процентиль по лекарствоведению – 71; процентиль по химии (разное) – 66; процентиль по аналитической химии – 63; процентиль по физической и теоретической химии – 63; процентиль по поиску новых лекарств – 59; процентиль по органической химии – 58; процентиль по молекулярной медицине – 44.

Вице-президент

М. Арапов

Исп.: Жандақұлетова Ж.Р.
Тел.: 378 08 96

ПРОДОЛЖЕНИЕ ПРИЛОЖЕНИЯ Т

Согласовано

01.07.2022 10:23 Нусипова Жулдыз Аязбековна

01.07.2022 13:53 Сейтова Аягоз Серикбаевна

01.07.2022 18:34 Елеуенова Камарсулу Агимедулшиевна

04.07.2022 11:38 Еренов Ерлан Кумисбекович

Подписано

04.07.2022 11:42 Арапов Максат Калдыбаевич



ПРОДОЛЖЕНИЕ ПРИЛОЖЕНИЯ Т

Данный электронный документ DOC24 ID KZSLSG8202210000583DD1B436 подписан с использованием электронной цифровой подписи и отправлен посредством информационной системы «Казахстанский центр обмена электронными документами» Doculite.kz.

Для проверки электронного документа перейдите по ссылке: <https://doculite.kz/landing?verify=KZSLSG8202210000583DD1B436>

Тип документа	Исходящий документ
Номер и дата документа	№ 3378/15-03-03 от 04.07.2022 г.
Организация/отправитель	АО "НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ГОСУДАРСТВЕННОЙ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ"
Получатель (-и)	САВИТОВ АСХАТ СУЛТАНОВИЧ
Электронные цифровые подписи документа	 Подписано: Время подписи: 01.07.2022 10:23
	 Подписано: Время подписи: 01.07.2022 13:53
	 Подписано: Время подписи: 01.07.2022 18:34
	 Подписано: Время подписи: 04.07.2022 11:38
	 АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО "НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ГОСУДАРСТВЕННОЙ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ" Подписано: АРАПОВ МАКСЕТ МПЮvQYJ...9Y4iVTRax Время подписи: 04.07.2022 11:42
	 АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО "НАЦИОНАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ГОСУДАРСТВЕННОЙ НАУЧНО-ТЕХНИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ" Подписано: ОМБАЕВА АИГАНЫМ МПЮ9wYJ...vyuSKPQ== Время подписи: 04.07.2022 17:06



Данный документ согласно пункту 1 статьи 7 ЗРК от 7 января 2003 года N370-II «Об электронном документе и электронной цифровой подписи», удостоверенный посредством электронной цифровой подписи лица, имеющего полномочия на его подписание, равнозначен подписанному документу на бумажном носителе.

ПРИЛОЖЕНИЕ У

Таблица У.1 - Ботаническое описание, географическое распространение растений рода шиповник (*Rosa* L.), произрастающих на территории Республики Казахстан

Вид рода шиповник (<i>Rosa</i> L.)	Географическое распространение	Ботаническое описание
1	2	3
<i>R. multiflora</i> Thunb.- Ш. многоцветковый	Родина – Япония; широко культивируется по всей Республике Казахстан чаще на юге.	Лазяущий кустарник до 7 м выс.; шипы чаще изогнутые, рассеянные или парные; прилистники узкие, глубоко надрезанные или по краям с длинными, иногда ветвистыми ресничками, превышающими по длине ширину прилистников; листочки в числе 5—9, 2—5 см дл., различной формы, иногда: почти округлые, суженные при основании, округленные или заостренные на верхушке, зубцы их простые, стерженек опушенный, обычно без железок; цветки 1,5—2 см в диам., белые или розоватые, собраны в пирамидально-метельчатые многоцветковые соцветия, цветоножки 5—15 мм дл., опушенные, иногда войлочные, гладкие или железисто-щетинистые; чашелистики короткие, внезапно суженные в короткое остrokонечие, с 1—3 очень узкими боковыми перьями, голые или волосистые, гладкие или на спинке слегка железистыс, впоследствии отклоненные книзу, рано опадающие; плоды шаровидные или яйцевидные, красные. Цв. 5-8.
<i>R. chinensis</i> Jacq. – Ш. китайский, роза чайная	Разводится как декоративное (чайные и чайно-гибридные розы) в тородах и населенных пунктах. Родина – Китай, культивируется в обоих полушариях	Кустарник; кора зеленая, блестящая, гладкая; шипы единичные, крупные, одинаковые, слегка крючковидные; листья сохраняющиеся до морозов, о 3—5 листочках; листочки 2,5—6 см дл., почти кожистые, широко-яйцевидные до продолговатых, заостренные, сверху темно-зеленые, блестящие, снизу светлее, матовые, голые, по краям мелкопильчатые, черешки и нижняя сторона пластинки вдоль жилок с мелкими шипиками; цветки одиночные, реже по 2—3, махровые, на длинных цветоножках с железками; лепестки светло-розовые или темно-пурпуровые, беловатые или светло-желтые; плоды 1,5—2 см дл., грушевидные, зрелые грязно-коричневые. Цв. 6-9.
<i>R. acicularis</i> Lindl. – Ш. иглистый	Растет в лесах, на лесных склонах, опушках, по сырым кустарниковым зарослям горных ущелий и на каменистых склонах.	Кустарник до 2 м выс., с серовато-бурой корой; стебли и ветви покрыты шипами и шипиками, тонкими, прямыми, реже слегка изогнутыми вниз; прилистники на 2/3 своей длины сросшиеся с черешком листа, у верхних листьев почти не расширенные, свободные концы их яйцевидно-ланцетовидные, острые, по краю железисто-ресничатые; листья до 12 см дл., листочки 2—3 (4)-парные, яйцевидные или эллиптические, до 6 см дл., сверху слабо, снизу густо опушенные, обычно с простыми глубокими зубцами; цветки чаще одиночные, реже по 2—3, 3—6 см в диам., на довольно длинных, гладких или чаще железисто-щетинистых цветоножках; гипантии эллиптические, яйцевидные или грушевидные, реже шаровидные; чашелистики ланцетные, узкие, на верхушке более или менее расширенные, нередко листовидные, на спинке гладкие или железистые, по отцветании кверху направленные, остающиеся; лепестки обратно-сердцевидные, розовые или красноватые; столбики.

ПРОДОЛЖЕНИЕ ПРИЛОЖЕНИЯ У

Продолжение таблицы У.1

1	2	3
		мохнатые, свободные, головка столбика округлая, шерстистая; плоды 2—3 см дл., 1—1,5 см шир., большей частью поникающие, иногда прямостоящие, на верхушке или к обоим концам суженные, красные. Цв. 6.
<i>R. oxyacantha</i> M. B. Fl. Taur.- cauc. III – III. острощиповый	Растет на горных склонах и каменистых россыпях.	Низкий растопыренно-ветвистый кустарник; шипы многочисленные, частые, тонкие, игловидные, прямые, беловатые, с внезапно и коротко расширенным основанием; прилистники на цветоносных веточкахверху сильно расширенные, на спинке пурпуровые, усаженные по краям частыми пурпуровыми стебельчатыми железками; листья 3—6 см дл., обычно о 9 листочках, листочки мелкие, продолговатые или эллиптические, при основании закругленные или слегка суженные, на верхушке большей частью коротко заостренные, голые, снизу бледно-зеленые, нередко усаженные по средней жилке стебельчатыми железками; зубцы в числе 8 с каждой стороны, неглубокие, мелкие,верху направленные, острые, простые или нередко хотя бы некоторые двойные, на кончике с темно-пурпуровой сидячей железкой; цветки одиночные, бледно-розовые, до 3 см в диам.; лепестки равны чашелистикам или немного длиннее их; цветоножки 1—1,5 см дл., чаще со стебельчатыми железками, реже голые; гипантий яйцевидно-продолговатый, реже шаровидный, гладкий или иногда рассеянно железисто-щетинистый; чашелистики ланцетные или узко-ланцетные, с длинным линейным или слегка расширенным придатком, совнутри и по краям тонко беловато-войлочные, на спинке гладкие и голые или иногда железисто-щетинистые, около 1 см дл., направленныеверху, неоппадающие; плоды продолговатые или округлые, 1 см в диам., ярко-красные, мясистые. Цв. 7.
<i>R. Schrenkiana</i> Среп. Bull. Soc. Bot. Belg – III. Шренковский	Растет в горах и предгорьях. Встречается в Джунгарском Алату Общ. распр. Ср. Азия (Киргизская Республика).	Кустарник 1—1,5 м выс., с немного извилистыми ветвями и сизо-зеленой корой; шипы парные, беловато-серые, тонкие, прямые или только слегка изогнутые на верхушке, немного сплюснутые, у основания овальные или эллиптические, кроме шипов, при основании листьев на ветвях имеются мелкие рассеянный игловидные шипики; прилистники короткие и неширокие, с расходящимися ланцетными ушками, по краю тонко железисто-ресничатые; листья о 3—5 листочках, листочки небольшие, совершенно голые, сверху темно-зеленые, снизу беловато-сизоватые, яйцевидные или округло-яйцевидные, тупые, по краю просто зубчатые; черешки голые; цветки одиночные, иногда по 2—4, прицветники по 1—2 на цветоножках, широко-яйцевидные, коротко приостренные, тонко железисто-ресничатые; цветоножки длинные, изогнутые, затем поникающие, с многочисленными стебельчатыми железками; гипантий яйцевидный, железисто-щетинистый; чашелистики довольно длинные, приподнимающиеся после цветения и остающиеся при созревании плода, тоже железисто-щетинистые; столбики шерстисто-мохнатые, с рыльцами в виде крупной сидячей головки; плоды яйцевидные. Цв. 6, пл. 7-9.
<i>Rosa alberti</i> Regel – III. Альберта	Растет в лесном поясе гор, на лесных опушках и в кустарниках.	Кустарник до 1,5 м выс., с длинными дугообразно-изогнутыми ветвями; шипы и шипики мелкие, тонкие, прямые, сидят рассеянно по всему растению; прилистники с острыми отклоненными ушками, усаженными по краям железками; листья имеют от 5 до 11 листочков, обратно-яйцевидных или эллиптических, с округлыми или заостренными основаниями и верхушками, сверху голых,

ПРОДОЛЖЕНИЕ ПРИЛОЖЕНИЯ У

Продолжение таблицы У.1

1	2	3
		<p>снизу волосистых хотя бы по жилкам, зубцы по краю дважды железисто-пильчатые, ось и черешок листа опушенные, иногда с примесью железистых волосков; цветки обычно одиночные, превышающие кроющие листья; цветоножки 1,2—3,5 см дл., гладкие или чаще железистые; гипантий яйцевидный, эллиптический или бутыльчатый, длинный, чаще гладкий; чашелистики узкие, от основания постепенно суженные, несколько расширенные на верхушке, 1—2,5 см дл.; венчик 3—4 см в диам.; лепестки равны или длиннее чашелистиков, слегка выемчатые, белые; головка столбика плоская или округлая, шерстистая; плоды яйцевидные или эллиптические, до 1,5 см дл., выгнутые; чашелистики вместе с диском при плодах отваливаются. Цв. 5-6, пл.</p>
<p><i>R. cinnamomea</i> L. – III. коричневый</p>	<p>Растет в лесах, кустарниках, на лугах и по речным поймам.</p>	<p>Кустарник от 20 см до 2 м выс., одетый блестящей коричнево-красной корой; цветоносные ветви усажены редкими, загнутыми книзу шипами, при основании сплюснутыми и расширенными до 1—2 мм, при основании листовых черешков сидящими обыкновенно попарно, иногда цветоносные ветви совсем без шипов, бесплодные ветви с тонкими частыми прямыми шипами; прилистники у листьев бесплодных побегов (турвонов) узкие, с трубчато-сходящимися краями, у листьев цветоносных стеблей широкие, плоские, с расходящимися, острыми, не железистыми или слабо железистыми по краям ушками; листочки тонкие, в числе 5 или чаще 7, сближенные, от 1,4 до 5,5 см дл., 38—28 мм шир., продолговато-эллиптические, продолговато-яйцевидные, яйцевидные или обратно-яйцевидные, суженные к основанию, на верхушке округленные или коротко заостренные, с простыми, широкими, коротко или довольно длинно заостренными прилегающими нежелезистыми зубцами, сверху ярко- или сизовато-зеленые, голые или большей частью довольно. Густо прижато-волосистые, снизу серо-зеленые, густо прижато-волосистые, без железок, с сильно выступающей сетью жилок; цветки чаще одиночные, реже по 2—3, 3—6 см в диам., на коротких гладких цветоножках, 5—17 мм дл., одетых ланцетными прицветниками; гипантии шаровидные или несколько удлиненные (яйцевидные), голые; чашелистики почти всегда все цельные, очень редко наружные с единичными, короткими нитевидными перышками, на верхушке оттянутые в ланцетный придаток, длиннее лепестков, по краям и на спинке опушенные, с железками, большей частью скрытыми опушением; лепестки розовые, широко-обратно-яйцевидные, на верхушке немного выемчатые; рыльце в виде шерстистой головки; зев гипантия широкий, диск узкий; плоды шаровидные, реже яйцевидные или эллиптические, гладкие, оранжевые или красные, с остающимися чашелистиками. Цв. 5-7 .</p>
<p><i>R. Pavlovii</i> Chrshan – III. Павлова</p>	<p>Эндемик. Растет в долинах рек.</p>	<p>Кустарник 45—60 см выс., прямостоящий; ветви очень редко покрыты единичными, небольшими, почти равными шипиками, чаще совершенно лишены шипов или только на цветоносных побегах с немногими, короткими, 2—3 мм дл., игловидными шипиками; прилистники до 6—8 мм дл., иногда более развитые, до 10 мм дл. и 5—6 мм шир., с притупленными ушками, с обеих сторон голые и совершенно гладкие, только по краю несколько пушистые, но не железистые; листья 4—6 см дл., главный стерженек листа мягко и коротко пушистый, вовсе лишен железок и шипиков; листочки в числе 5, иногда 7, плотные, обратно-яйцевидные или широко-эллиптические, с более или менее закругленным и гладким, лишенным зубцов основанием, сверху с редкими волосками, снизу чаще довольно густо, коротко пушистые,</p>

ПРОДОЛЖЕНИЕ ПРИЛОЖЕНИЯ У

Продолжение таблицы У.1

1	2	3
		зубцы всегда простые, по краям совершенно толые и гладкие или более или менее пушистые; цветки одиночные, очень редко по 2, бледно-розовые, 3,5—4 см в диам.; прицветничков нет или есть небольшие, одиночные, широко-ланцетные, по краю очень редко слабо волосистые и почти полностью лишенные железок; чашелистики до 10—15 мм дл., коротко ланцетовидные, с тонко заостренной верхушкой, лишенной листовидного расширения, снизу голые и гладкие, по краю и сверху коротко волосистые, полностью лишенные железок, после цветения прямостоящие; столбики шерстисто-волосистые; рыльца образуют более или менее плоскую, но рыхлую головку; плоды крупные, до 15—17 мм в диам., зпаровидные или несколько конусовидные, на длинных, до 2,5 см дл., толстых, железисто-щетинистых цветоножках. Цв. 6-7.
<i>R. glabrifolia</i> C. A. M. ex Rupr. Diatr - III. гололистый	Растет на степных и пойменных лугах, опушках лесов и в кустарниках.	Кустарник 120—200 см выс., с прямостояще-оттопыренными ветвями; кора темно-красная или зеленоватая, вначале покрытая сизым налетом, впоследствии большей частью блестящая; годовалые побеги лишь под узлами с более крепкими, при основании расширенными, несколько согнутыми шипами, расположенными попарно, в остальной части покрытые (по крайней мере внизу) негустыми, тонкими, шиловидными или игловидными, прямыми или слегка книзу отогнутыми шипами или щетинками; прилистники неширокие, с острыми, направленными вверх ушками, по краю мелко железисто-зубчатые, голые или коротко ресничатые; листья 7—20 см дл., с 5—7 (9) эллиптическими или яйцевидно-продолговатыми большей частью раздвинутыми листочками, последние 3—7 см дл. 1,5—3,5 см шир., на коротких черешочках или почти сидячие, с широко-клиновидным основанием, заостренные на верхушке, снизу сизовато-зеленые, сверху зеленые, голые или слабо и коротко опушенные (лишь по главной жилке иногда довольно густо опушенные), крупно и неравномерно, нередко удвоенно, глубоко пильчато-зубчатые, с отстоящими широкими, острыми, косо вверх направленными зубцами; черешки листьев покрыты стебельчатыми железками и шипиками, под узлами цветочных ветвей расположены короткие, немного согнутые шипы или их не бывает; цветки одиночные или чаще по 2—4, на коротких цветоножках, 7—19 мм дл., 5—6,5 см в диам.; прицветники широкие, придвинутые к цветкам; чашелистики 2,5—4,5 см дл., узкие, с расширением на конце, цельные или изредка с 1 (2) боковыми лопастями, слегка длиннее лепестков, по краю густо опушенные, с внешней стороны железистые; гипантии гладкие; лепестки красновато-розовые; головка рыльца крупная, волосистая; плоды крупные, 1,3—2,5 см дл., эллиптические, грушевидные или яйцевидные, редко шаровидные, красные, с остающимися, сходящимися чашелистиками. Цв. 5-6.
<i>R. laxa</i> Retz. In Hoffm. Phytogr. - III. рыхлый	Растет на горных склонах, лесных опушках, берегах рек и озер.	Кустарник до 2 м выс., с сизовато-зелеными, молодыми ветвями, покрытыми тонкими и почти прямыми шипами, на толстых ветвях преобладают шипы крепкие, крупные, желтоватые, крючковидно-загнутые вниз или слегка вверх направленные, с сильно расширенным основанием, расположенные попарно при основании листьев; листья 3—10 см дл., листочки в числе 5—9, яйцевидные, обратнo-яйцевидные, эллиптические или продолговатые, наиболее крупные 1,5—4,5 см дл., 8—25 мм шир. туповатые, пильчато-зубчатые, с простыми зубцами, серовато-зеленые, с обеих сторон голые или снизу слегка пушистые, довольно плотные; цветки бледно-розовые или белые, в щитках по 3—6, иногда одиночные; цветоножки 5—16 мм дл., гладкие или чаще железисто-щетинистые, шипиковатые; чашелистики ланцетовидные, вверху расширенно листовидные, по краю опушенные, снаружи иногда

ПРОДОЛЖЕНИЕ ПРИЛОЖЕНИЯ У

Продолжение таблицы У.1

1	2	3
		железисто-щетинистые; гипангии яйцевидные или продолговатые, большей частью гладкие, иногда железисто-щетинистые; диск в 2—3 раза шире зева; головка столбика шерстистая; плоды шаровидные или эллиптические, 12—18 мм в диам., с неоппадающими чашелистиками, чаще гладкие. Цв. 6 пл. 7-8.
<i>Rosa beggeriana</i> Schrenk – III. Беггеровский	Растет на горных склонах, берегах ручьев и речек, у краев дорог, около изгородей и на опушках.	Кустарник до 3 (4) м выс., снабженный одинаковыми, крупными, слабо или большей частью сильно серповидно-изогнутыми, расширенными при основании, желтоватыми, тонкими, чаще крепкими, сидящими попарно при основании листьев шипами, иногда с примесью шипиков; прилистники нижних листьев узкие, к верхушкам стеблей расширяющиеся, опушенные, с треугольными ушками, листья 2—12 см дл., листочки 2—5-парные, боковой частью 1—3 см дл., яйцевидные, яйцевидно-продолговатые или эллиптические, округленные или суженные при основании и на верхушке, голые или снизу, как и черешки, очень коротко волосистые, иногда очень мелко железистые, просто или почти двояко-зубчатые, с короткими, яйцевидными зубцами; черешки часто с небольшими шипами, иногда железистые; цветки в многоцветковых сложных щитках или метелках, 2—4 см в диам., на довольно длинных цветоножках, до 2,5 см дл., как и наружная сторона чашелистиков, голых или опушенных, иногда рассеянно-железистых, с яйцевидно-ланцетными, очень мелкими прицветниками; гипантий шаровидный или яйцевидный, голый или слегка опушенный; чашелистики цельные, заостренные, растопыренные или после цветения почти прямостоящие; плоды 0,5—1,4 см дл., мелкие, большей частью шаровидные, похожие на горошину, изредка яйцевидные, гладкие, красные или иногда коричневатые, после созревания с опадающим диском и чашелистиками, благодаря чему в верхней части плода образуется широкое отверстие, через которое видны семечки и окружающие их волоски. Цв. 6-7.
<i>R. iliensis</i> Chrshan. – III. илийский	Эндемик. Растет на песках, берегах рек.	Кустарник до 1,5 м выс., с полувьющимися ветвями, прошлогодние ветви зеленовато-бледно-коричневые, со временем светло-бурые, покрытые редкими, парными, почти однотипными серповидно-изогнутыми шипами, с низбегающим расширенным основанием, до 7—8 мм шир.; прилистники с короткими, узколанцетными ушками, голые, иногда по краю мелко железистые, к верхушке стеблей нерасширяющиеся; листья до 6—7 см дл., черешки тонкие, коротко пушистые, усеянные шипиками до 2 мм дл.; листочки 2—3-парные, 2,5 мм дл., 10 мм шир., при основании листа уменьшенные, узкоэллиптические, просто зубчатые, у основания обычно цельнокрайние, голые, на едва пушистых черешочках; цветки белые, одиночные или на концах веточек в щитках; цветоножки всегда голые, до 1,5—2 см дл.; прицветнички либо широколанцетные, до 10—12 мм дл., либо сильно редуцированные, узколанцетные, пушистые, 2 - 4 мм дл. (при одиночных . цветках); чашелистики коротко пушистые, на верхушке заостренные, 5—7 мм дл., при созревании плода отваливающиеся вместе с диском; рыльца шерстисто-волосистые, собранные в рыхлую головку, едва поднимающуюся над диском; плод голый и гладкий с очень тонкими стенками, всегда шаровидный, 5—7 мм в диам., при созревании черный. Цв. 5-10.

ПРОДОЛЖЕНИЕ ПРИЛОЖЕНИЯ У

Продолжение таблицы У.1

1	2	3
<p>R. <i>Fedtschenkoana</i> Rgl. A.H.P.V - III. Федченковский</p>	<p>Растет на склонах гор.</p>	<p>Кустарник до-4 м выс.; шипы на ветвях и веточках более или менееодинаковые, крупные, твердые, прямые, к основанию более или менее. сильно расширенные и несколько сжатые; листочки обычно в числе 7, реже 5 или 9, до 4 см дл., довольно кожистые, сизоватые, голые или опушенные, почти округлые или яйцевидные, округленно-тупые, просто. зубчатые; цветоножки железисто-щетиновые; цветки одиночные, иногда до 4, довольно крупные, до 8 см в диам., обычно белые, реже розовые; чашелистики длинно заостренные в тонкое или на верхушке слегка расширенное остроконечие, короче лепестков, снаружи густо железисто-щетиновые; плоды крупные, до 5 см дл., продолговато-яйцевидные,верху вытянутые в шейку, на самой верхушке немного расширенные или же яйцевидные, реже шаровидные, покрытые железистыми щетинками, иногда голые или опушенные. Цв. 6-7, пл. 7-8 [32]</p>
<p><i>Rosa canina</i> L.- III. собачий</p>	<p>Растет на открытых склонах, берегах горных ручьев и речек, опушках лесов.</p>	<p>Кустарник 1,5—2 м выс., с дугообразными ветвями, покрытыми зеленой или красно-бурой корой, обычно без сизого налета; шипы немногочисленные, крепкие, у основания весьма широкие, сжатые с боков, серповидно-изогнутые вниз, редко почти прямые, на бесплодных побегах более мелкие и обильные; прилистники узкие, а у верхушечных листьев несколько расширенные, с расходящимисяверху ушками, железисто-ресничатые; листочки в числе 5—7, крупные, обычно эллиптические, до 5 мм дл., заостренные, голые или иногда снизу по жилкам с железками, по краям просто или дважды остро пильчатые, железистые, стерженек листа голый или мягко опушенный, с мелкими шипиками; цветки по 1 или несколько, розовые или реже белые, 2—8 см в диам., сидят на голых или с редкими железками цветоножках, 0,5—3,0 см дл.; чашелистики перистые, совнутри и по краям опушенные, снаружи голые, при плодах опадающие; столбики длинные, редковолосистые или голые, сложенные кисточкой, головка столбика часто коническая; плоды округленные или удлинненно-яйцевидные, гладкие, ярко- или светло-красные. Ив. 6, пл. 8.</p>
<p><i>R. kokanica</i> Rgi — III. коканский</p>	<p>Растет на склонах и по дну горных ущелий.</p>	<p>Кустарник 1,5—2 м выс.; ветви прямостоящие, с красно-бурой корой; шипы на ветвях мелкие, у основания слабо сплюснутые, нередко с примесью шиликов, на турионах шипы одинаковые, буро-фиолетовые, крепкие, обычно прямые, с сильно расширенным основанием; прилистники узкие, опушенные, по краям железистые, с расходящимися ушками; листья с 7—9 листочками, листочки 8—17 (20) мм дл. 6—13 (15) мм шир., эллиптические или обратно-яйцевидные, с обеих сторон более или менее рыхло волосистые и более или менее густо усеянные коротко стебельчатыми железками (сверху менее опушены), по краям с каждой стороны с 7—12 острыми, дважды пильчато и обильно железистыми зубцами, стерженек листа волосистый, железистый и шиповатый; цветки по 1—2 на грубых, 1—1,25 мм толщ., и длинных, до 4 см дл., цветоножках, голых или густо опушенных, гладких или рассеянно железисто-щетиновых, впоследствии коротко шиповатых (нередко лишь с немногочисленными щетинками или шипиками); чашелистики 8—15 мм дл., цельные или в верхней части с несколькими короткими линейными перышками, изнутри опушенные, снаружи и по краям опушенные и усаженные стебельчатыми железками, неоппадающие, у завязи вниз отогнутые, при зрелых плодах восходящие, вверх направленные; венчик 9 — 4(5) см в диам., светло-желтый; столбики свободные, густо шерстистые, как и их головки; плоды шаровидные, темно-бурые или почти черные, с растопыренными иливерху направленными, но не сходящимися чашелистиками. Цв. 5-6, пл. 8.</p>

ПРОДОЛЖЕНИЕ ПРИЛОЖЕНИЯ У

Продолжение таблицы У.1

1	2	3
<i>R. Dsharkenti</i> Chrshan. – III. джаркентский	Эндемик. Растет на сухих, щебнисто-каменистых склонах и конусах выноса.	Кустарник 110—120 см выс., сильно разветвленный; боковые ветви восходящие или почти горизонтальные, как и стволы, плотно покрытые однородными, игольчато-щетилистыми шипиками, 3—4 (5) мм дл.; прилистники до 10 мм выс., сросшиеся с черешком, ушки короткие, по-краям железистые; листья 4—5 см дл., стерженек их немного пушистый, усеян игольчатыми щетинками и стебельчатыми железками, листочки 3—4-парные, 10—12 мм дл. и 6—7 мм шир., удлинено-яйцевидные, зубчатые, сверху голые, снизу, хотя бы по основной жилке, коротко волосистые; цветки собраны в щитковидные соцветия на концах побегов по 3—4, редко по 2 или 5, желтоватые (кремовые), до 4 см в диам.; цветоножки до 1—1,5 см дл., тонкие, железисто-щетилистые, как и гипантий, коричнево окрашенные; прицветнички удлинено-ланцетные, по краям железистые; чашелистики вниз отклоненные или распростертые, по краям войлочно-пушистые; гипантий голый и гладкий, обратно-яйцевидный; зев, вследствие отсутствия диска гипантия, очень широкий, достигающий 5 (6) мм в диам., более или менее плотно закрытый рыхло сомкнутыми, но толстыми и сильно мохнатыми пестиками; плод с тонкими стенками, темно-коричневый, при вызревании светлеет. Цв. 5-6, пл. 7-9.
<i>R. spinosissima</i> L. - III. колючейший	Растет на склонах гор и степных лугах.	Кустарник (30) 75 см — 2 м выс.. с прямостоящими или под прямым угл. отходящими ветвями, которые густо усажены прямыми, тонкими, слегка сплюснутыми, почти гориз. отстоящими шипами, между которыми находятся еще более тонкие и мелкие, обыкновенно отогнутые несколько книзу; прилистники узкие, высоко срастающиеся с основанием листового черешка, с прямыми или расходящимися ушками, по краям железистые; листья о 5—1] листочках, стерженек их голый или едва волосистый, с редкими железками и более или менее многочисл. шипиками, Листочки мелкие, 5—18 мм дл., округлые или эллиптические, закругленные или тупоугольные на верхушке, голые, с каждой стороны с 5—15 простыми, острыми или прямоугольными, более или менее глубокими зубцами, сверху темно-, снизу светло-зеленые;. цветки одиночные, на длинных, 10—30 (45) мм дл., цветоножках, гладких или усаженных стебельчатыми железками и игольчатыми шипиками; гипантий шаровидные или лишь немного длиннее своей ширины; чашелистики простые, узколанцетные, от основания суженные, 7—17 мм дл., остающиеся при плодах, растопыренные или отклоненные книзу; венчик 2—5 см в диам., лепестки крупные, выемчатые, белые или желтовато-белые; рыльца столбиков образуют большую беловойлочную головку; плоды 6 —14 мм дл., шаровидные или сплюснуто-шаровидные (немного шире длины), в зрелом состоянии черноватые, увенчанные чашелистиками; цветоножки ко времени созревания плодов кверху утолщенные, иногда мясистые, черноватые. Цв. 5-6.
<i>Rosa corymbifera</i> Borkh. – III. щитконосный	Растет на открытых горных склонах, берегах горных ручьев и речек..	Кустарник, всегда более или менее опушенный, иногда бархатисто-опушенный; шипы одинак., крючкообр.; прил-ки расширенные; листочки в числе 5—7, крупные, яйцевидные, с обеих сторон или лишь снизу (иногда только по жилкам) опушенные, иногда двояко-зубчатые, с менее выдающимися, чем у предыдущего вида, зубцами и железками по краю; черешки опушенные, иногда еще и железистые; цветоножки гладкие, реже железисто-щетилистые, вместе с основанием гипантия; цветки белые или бледно-розовые; чашелистики перистые, совнутри и снаружи по краям опушенные, иногда по краям железистые, отклонены книзу, при плодах рано опадающие; головка столбика на ножке, опушенная или голая; плоды яйцевидные или округлые, крупные, окраска зрелых плодов варьирует от ярко- до темно-красных. Цв. 6, пл. 8.

ПРОДОЛЖЕНИЕ ПРИЛОЖЕНИЯ У

Продолжение таблицы У.1

1	2	3
<p><i>R. nanothamnus</i> Bouleng. Bull. Jard. Bot. Etat – Ш. карликовый</p>	<p>Растет на каменистых склонах в среднем поясе гор.</p>	<p>Кустарник 1,5—2,5 м выс., растопыренно-ветвистый, колючий, с очень короткими цветоносными ветвями; шипы прямые, тонкие, расширенные лишь при основании, наиболее крупные равны листочкам или превышают их, сидят рассеянно или попарно, светлые; турбионы могут быть сильно разношиповатыми; прилистники узкие, с треугольными или приостренными и расходящимися ушками, обычно по краям железистые; листья 1—5.5 см дл., листочки их в числе 5—9, 5—15 мм дл., 5—9 мм шир., расставленные или чаще сближенные, более или менее кожистые, сидячие или на черешочках, округлые или обратно-яйцевидные, на верхушке усеченные, иногда выемчатые, с обеих сторон или снизу опушенные, реже голые, иногда по средней или по всем жилкам мелкожелезистые, по краям железисто-зубчатые, стерженек листа опушенный или голый, более или менее густо мелкожелезистый, с мелкими птипиками или без них; цветки от 1 до 3, розоватые или белые, 2—3,5 см в диам., сидят на опушенных или голых цветоножках, 3—6 (8) мм дл.; чашелистики немного короче лепестков, снаружи с железистыми волосками, по краю и совнутри опушенные, при плодах неоппадающие; плоды шаровидные или яйцевидные, с редким железисто-щетинистым опушением, иногда голые, красные. Цв. 6, пл. 7.</p>
<p><i>R. hissarica</i> Slobod. – Ш. Гиссарский</p>	<p>Растет на каменистых склонах и скалах в среднем поясе гор.</p>	<p>Низкий, 10—25, редко до 60 см выс., от основания ветвистый кустарничек; кора взрослых ветвей буровато-коричневая с лупящейся пленчатой кожицей, молодых темно-пурпуровая или зеленовато-бурая; шипы многочисленные, более или менее однотипные на старых и молодых веточках, тонкие, при основании листьев частично парные, на молодых веточках густые и сближенные по 2—3, слабо крючковидно-изогнутые, 3—7 мм дл. и конические, горизонтально торчащие, у самого основания невысоко, подушковидно расширенные; листья на молодых ветвях сидят пучками, листочки в числе 5—7 (9), почти округлые или обратно-яйцевидные, 518 мм дл., 414 мм шир., сверху рассеянно, снизу густо, оттопыренно, мохнато-волосистые с обеих сторон или снизу, иногда только по жилке, железистые, по краям с 7—11 острыми, железисто-пильчатыми зубцами, конечный зубец короче соседних или на их уровне, стерженек листа густо и коротко опушенный, более или менее железистый и коротко рассеянно-игольчатый; прилистники сросшиеся с маленькими ушками, по всей поверхности снаружи или по краям железистые; цветки одиночные, реже по 2, мелкие, до 25—30 мм в диам., розовые или белые, на железисто-опушенных цветоножках, 10—18 мм дл.; прицветники продолговато-яйцевидные, заостренные, кожистые, голые или опушенные, 5—6 мм дл., снаружи и по краям железистые, рано опадающие; чашелистики ланцетные, 10—14 мм дл., на верхушке длинно заостренные, иногда здесь слегка расширенные, с обеих сторон опушенные, снаружи железистые, неоппадающие; гипантии 7—15 мм дл., 6—14 мм шир., почти шаровидные, с перетяжкой у верхушки, красные, мясистые, обычно железисто-щетинистые, главным образом наверху, или голые. Цв. 7-8.</p>
<p><i>R. potentillaeflora</i> Chrshan. – Ш. лапчаткоцветный</p>	<p>Растет на каменистых склонах гор и по дну ущелий.</p>	<p>Кустарник 60—80 (130) см выс., прямостоящий, густой от обилия юлественных веток, покрытых прямыми, горизонтально отстоящими или чуть вверх направленными, однотипными, игольчатыми шипиками, со временем опадающими; прилистники узкие, не превышающие 2 мм шир., заканчиваются острыми расставленными ушками, с обеих сторон голые, только по краям слабо железистые; листья от 1 до 5 см дл., собраны пучками на укороченных веточках, стерженек их с рассеянными, сидячими железками, листочки в числе 7 (9), узкоэллиптические, 8—9 мм дл. и</p>

ПРОДОЛЖЕНИЕ ПРИЛОЖЕНИЯ У

Продолжение таблицы У.1

1	2	3
		4—5 мм шир., к основанию несколько клиновидно-суженные, с обеих сторон голые, только снизу по главной жилке и по краю зубцов изредка покрытые сидячими железками, широко и просто зубчатые; цветки многочисленные, расположенные вдоль веток поодиночке, ярко-желтые, мелкие, до 3 см в диам., лепестки довольно глубоко выемчатые; цветоножки до 3—5 см дл., очень тонкие, голые; чашелистики ланцетовидно-удлиненные, длинно заостренные, редко листовидно расширенные; столбики завязи мохнато беловолосистые, растопыренные, не образуют колонки и высоко поднимаются над широким зевом; диск редуцирован; гипантий (и плод) гладкий, до 8—9 мм в диам. Цв. 5, пл. 7-9.
<i>R. alba</i> L. – Ш. белый	Культивируется в садах и защитных полосах. Встречается преимущественно в северных областях Казахстана. Общ. распр. Европ. часть, Крым, Кавказ. Родина - Ср. Европа или Средиземноморье	Высокий, крепкий кустарник до 2,5 м выс.; шины крепкие, серповидные, сплюснутые при основании, мелких шипов почти никогда не бывает; листочки продолговатые, плотноватые, почти правильно однажды пильчатые, сверху голые, снизу пушистые; цветки средней величины, часто в соцветии полумахровые, беловатые; гипантий продолговато-яйцевидные, гладкие. Цв. 6.
<i>R. maracandica</i> Vge. Mem. – Ш. самаркандский	Растет на каменистых склонах в среднем поясе гор.	Низкорослый растопыренный кустарник, сильно ветвистый, с извилистыми ветвями; кора старых ветвей луплящаяся, молодых коричневокрасная; шипы молодых ветвей обильные, сближенные, однородные, горизонтально или слегка вверх торчащие, 8—9 мм дл., твердые, сплюснутые, с сильно треугольно расширенным подушковидным основанием, коричнево-красные, старые серые; листья веточек собраны в пучки, листочки в числе (5) 7—9, мелкие, (2)4—7 мм дл железистый или густо коротко волосистый, иногда шиповатый; прилистники очень узкие, 3—8 мм дл. с вверх торчащими ушками, снаружи более или менее опущенные, железистые и по краям железистые; цветки одиночные; на тонких, 0,5 мм толш. и 5—15 мм дл., цветоножках; чашелистики ланцетные, 4—6 мм дл., с обеих сторон более или менее опущенные, снаружи слабо железистые, неоппадающие, при зрелых плодах назад отогнутые, прижатые к гипантию; венчик (1,5) 1,7—2,5 см в диам., золотисто-желтый; плоды черно-фиолетовые, немясистые, шаровидные, мелкие, 5—9 мм в диам., голые, блестящие, на плодоножке 5—20 мм дл. Цв. 5-6, пл. 6-8.
<i>Rosa platyacantha</i> Schrenk - Ш. широкошиповый	Растет на степных склонах гор и на дне ущелий.	Кустарник 1—2 м выс.; ветви покрыты красноватой корой, шины большей частью все одинаковые, крепкие, прямые, иногда несколько кверху направленные, сплюснутые, при основании внезапно и сильно расширенные, беловатые или под цвет коры, прилистники узкие, большей частью голые, с расходящимися ушками, усаженные по краям железками; листья с 5—9 л-ками и голым или паутинисто-волосистым стерженьком, листочки обычно округлые, голые или снизу, по крайней мере по жилкам, рассеянно-волосистые, более светлесе слегка расширенной верхушкой, по краям и совнутри войлочно-шерстистые, 1—2 см дл.; венчик 3—5 см в диам., лепестки жетые; головки рылец крупные, белойлочные; плоды шаровидные, 1-2 см в диам., в зрелом состоянии черно-фиолетовые, увенчанные расходящимися или кверху направленными, но не сходящимися чашелистиками. Цв. 5-6, пл. 7-8

ПРИЛОЖЕНИЕ Ф

Справка идентификации вида *Rosa platyacantha* Schrenk. РГП на ПХВ «Институт ботаники и фитоинтродукции» КН МОН РК №01-08/160 от 20.06.2019 г.

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ
БІЛІМ ЖӘНЕ ҒЫЛЫМ МИНИСТРЛІГІ
ҒЫЛЫМ КОМИТЕТІ
Қазақстан Республикасы Білім және ғылым
Министрлігі ғылым Комитетінің
шаруашылық жүргізу құқығындағы
Республикалық мемлекеттік кәсіпорныны
«Ботаника және фитоинтродукция
институты»



МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И
НАУКИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН
КОМИТЕТ НАУКИ
Республиканское государственное
предприятие на праве хозяйственного
ведения «Институт ботаники и
фитоинтродукции» КН Министерства
образования и науки Республики Казахстан

050040, Алматы қ., Тимирязев к., 36 «Д»,
тел. 8(727) 394-80-40, факс 8(727) 394-80-40

№ 01-08/160

050040, г. Алматы, ул. Тимирязева 36 «Д»,
тел. 8(727) 394-80-40, факс 8(727) 394-80-40

«20» июль 2019 г.

Проректору по науке
АО «Национальный медицинский университет»
Жусупову Б.С.

Уважаемая Бауржан Сабитович!

В ответ на Ваше письмо об оказании содействия в идентификации дикорастущего вида растения рода: *Rosa* S. для научных исследований в области фармакогностического анализа вышеуказанного образца сообщаем, что в результате идентификации выявлено, что предоставленные образец соответствует виду: *Rosa platyacantha* Schrenk.

Генеральный директор, д.б.н.



Ситпаева Г.Т.

Отв. исп.: Отрадных И.Г.
Сот. тел.: 87773294221

ПРИЛОЖЕНИЕ X

Декларация о соответствии на Средства косметические для ухода за кожей от 29.06.2018 г.



ЕВРАЗИЙСКИЙ ЭКОНОМИЧЕСКИЙ СОЮЗ ДЕКЛАРАЦИЯ О СООТВЕТСТВИИ

Заявитель: Общество с ограниченной ответственностью "ПОЛИГОН"

Место нахождения: 107113, Россия, город Москва, улица Лобачика, дом 11, комната 40, основной государственный регистрационный номер 1167746757738

Телефон: +74959742772 Адрес электронной почты: dana_r@nwepro.com

в лице Генерального директора Киселевой Евгении Александровны

заявляет, что Средства косметические для ухода за кожей: масла натуральные эфирные, марки: SPIKENARD, PETITGRAIN, ARBORVITAE, BASIL, BERGAMOT, BLACK PEPPER, CARDAMOM, CASSIA, CEDARWOOD, CILANTRO, CINNAMON BARK, CLARY SAGE, CLOVE, CORIANDER, CYPRESS, COPAIBA, DOUGLAS FIR, EUCALYPTUS, FENNEL SWEET, FRANKINCENSE, GERANIUM, GINGER, GRAPEFRUIT, HELICHRYSUM, JUNIPER BERRY, LAVENDER, LEMON, LEMONGRASS, LIME, MARJORAM, MELALEUCA, MELISSA, MYRRH, OREGANO, PATCHOULI, PEPPERMINT, ROMAN CHAMOMILE, ROSEMARY, SANDAL WOOD, SANDAL WOOD HAWAIIAN, SIBERIAN FIR, SPEARMINT, TANGERINE, THYME, VETIVER, WHITE FIR, WILD ORANGE, WINTERGREEN, YLANG YLANG, BLUE TANSY, JASMINE, GREEN MANDARIN, PINK PEPPER, STAR ANISE, TANGERINE ESSENTIAL, ROSE, COPAIBA.

Изготовитель: "doTERRA International, LLC"

Место нахождения: Соединенные Штаты, 389 Soyth 1300 West Pleasant Grove, UT 84062

Продукция изготовлена в соответствии с Регламентом № 1223/2009 Европейского парламента и Совета Европейского Союза «О косметической продукции»

Код (коды) ТН ВЭД ЕАЭС: 3301

Серийный выпуск

соответствует требованиям

Технического регламента Таможенного союза "О безопасности парфюмерно-косметической продукции" (ТР ТС 009/2011)

Декларация о соответствии принята на основании

протокола испытаний № 14246.05.04 от 29.06.2018 года, выданного Испытательным лабораторным центром Федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Карачаево-Черкесской Республике», аттестат аккредитации RA.RU.21EO01

Схема декларирования соответствия: Зд

Дополнительная информация

ГОСТ 32852-2014 «Масла косметические. Общие технические условия». Условия хранения продукции в соответствии с требованием ТР ТС 009/2011 «О безопасности парфюмерно-косметической продукции»: температура хранения - не ниже 0°C и не выше 25°C, отсутствие непосредственного воздействия солнечного света. Срок хранения (службы, годности) указан в прилагаемой к продукции товаросопроводительной документации и/или на упаковке каждой единицы продукции.

Декларация о соответствии действительна с даты регистрации по 28.06.2023 включительно



Киселева Евгения Александровна

(Ф.И.О. заявителя)

Регистрационный номер декларации о соответствии: ЕАЭС № RU Д-US.АД77.В.07175

Дата регистрации декларации о соответствии: 29.06.2018

ПРИЛОЖЕНИЕ Ц

Отчет валидации аналитических методик при оценке качества лекарственного растительного сырья *Rosa platyacantha* Schrenk., ТОО «ФитОлеум», г. Есик

 Fitoleum <small>Since 1992</small>	ОТЧЕТ ВАЛИДАЦИИ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК «ИДЕНТИФИКАЦИЯ» И «КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ» ПРИ ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА ROSA PLATYACANTHA SCHRENK.																				
ОТЧЕТ ВАЛИДАЦИИ																					
ФСК – СМК – ОТ – ВАЛ – ШИ – 2020	Версия 01	Страница 1 из 21																			
<div style="text-align: right;"> <p>«УТВЕРЖДАЮ» Директор Сермухамедова О.В. (подпись) _____ 20 <u>20</u> г.</p>  </div>																					
<p>ОТЧЕТ ВАЛИДАЦИИ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК «ИДЕНТИФИКАЦИЯ» И «КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ» ПРИ ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА ROSA PLATYACANTHA SCHRENK.</p>																					
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;"></th> <th style="width: 30%;">Фамилия И.О., должность</th> <th style="width: 20%;">Дата</th> <th style="width: 20%;">Подпись</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2" style="text-align: center;">СОГЛАСОВАНО</td> <td>Куатова А.Н. Руководитель департамента по качеству</td> <td style="text-align: center;">«20» апреля 2020 г.</td> <td style="text-align: center;"></td> </tr> <tr> <td>Сабитов А.С. PhD – докторант</td> <td style="text-align: center;">«17» апреля 2020 г.</td> <td style="text-align: center;"></td> </tr> <tr> <td colspan="2">Введение в действие</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">«25» апреля 2020 г.</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Дата пересмотра</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">«25» апреля 2021 г.</td> </tr> </tbody> </table>				Фамилия И.О., должность	Дата	Подпись	СОГЛАСОВАНО	Куатова А.Н. Руководитель департамента по качеству	«20» апреля 2020 г.		Сабитов А.С. PhD – докторант	«17» апреля 2020 г.		Введение в действие		«25» апреля 2020 г.		Дата пересмотра		«25» апреля 2021 г.	
	Фамилия И.О., должность	Дата	Подпись																		
СОГЛАСОВАНО	Куатова А.Н. Руководитель департамента по качеству	«20» апреля 2020 г.																			
	Сабитов А.С. PhD – докторант	«17» апреля 2020 г.																			
Введение в действие		«25» апреля 2020 г.																			
Дата пересмотра		«25» апреля 2021 г.																			

Фармацевтическая компания ТОО «ФитОлеум», Казахстан
КОНФИДЕНЦИАЛЬНО

ПРИЛОЖЕНИЕ III

Результаты испытаний стабильности лекарственного растительного сырья плодов шиповника широкошипового (*Rosa platyacantha* Schrenk)

Упаковка: трехслойные мешки из kraft-бумаги (в соответствии с ГОСТ 2228-81)				Серия: 01-ШШДП-2018 Дата начала испытания: 09.2018 Дата окончания испытания: 09.2020						
Показатели	Условия исследований	Метод исследований	Спецификация: нормы отклонений	Периоды контроля, мес.						
				0	3	6	9	12	18	24
Определение	Температура: (25±2)°С. Относительная влажность: не более (50±5) %	ГФ РК I, т. 1, Общая статья «Плоды».	Шиповника плоды представляют собой высушенные, очищенные от чашелистников и плодоножек цветоложа <i>Rosa platyacantha</i> Schrenk.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.
Идентификация: А. В. С. Тонкослойная хроматография		ГФ РК I, т.1 ГФ РК I, т.1, 2.9.12 ГФ РК I, т.1, 2.2.27	На хроматограмме испытуемого раствора должны проявляться зоны, соответствующие по положению и интенсивности окраски основной зоне на хроматограмме раствора сравнения.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.
Посторонние примеси		ГФ РК I, т.1, 2.8.2	Других частей шиповника не более 2 %, части гипантия не более 20 %, почерневших, пригоревших, поврежденных вредителями и болезнями плодов не более 1%, органической примеси не более 0.5 %, минеральной примеси не более 0.5 %.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.
Потеря в массе при высушивании		ГФ РК I, т.1, 2.2.32	Не более 10.0 %	8,57	8,59	8,59	8,59	8,59	9,01	9,02
Микробиологическая чистота		ГФ РК I, т.1 2.6.12, 2.6.13	Лекарственное растительное сырье должно соответствовать требованиям ГФ РК I, т. 1, 5.1.4, категория 4 А - Общее число жизнеспособных аэробных микроорганизмов: не более 10 ⁷ бактерий и не более 10 ⁵ грибов в грамме; - Не более 10 ² <i>Escherichia coli</i> в 1 г.	Соответ.			Соответ.		Соответ.	Соответ.
Количественное определение: кислоты аскорбиновой	ГФ РК I, т.1, 2.2.20	Не менее 2,0 %	3,46	3,45	3,45	3,45	3,45	3,44	3,43	

ПРИЛОЖЕНИЕ Ш2

Результаты испытаний стабильности лекарственного растительного сырья цветков шиповника широкошипового (*Rosa platyacantha* Schrenk)

Упаковка: трехслойные мешки из крафт-бумаги (в соответствии с ГОСТ 2228-81)				Серия: 01-ШШЦ-2019 Дата начала испытания: 05.2019 Дата окончания испытания: 05.2021						
Показатели	Условия исследований	Метод исследований	Спецификация: нормы отклонений	Периоды контроля, мес.						
				0	3	6	9	12	18	24
Определение	Температура: (25±2)°С. Относительная влажность: не более (50±5) %	ГФ РК I, т. 1, Общая статья «Цветки».	Сухие цельные цветки <i>Rosa platyacantha</i> Schrenk, собранные в фазу начала цветения	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.
Идентификация: А. В. С. Тонкослойная хроматография		ГФ РК I, т.1 ГФ РК I, т.1, 2.9.12, 2.8.3 ГФ РК I, т.1, 2.2.27	На хроматограмме испытуемого раствора должны проявляться зоны, соответствующие по положению и интенсивности окраски основной зоне на хроматограмме раствора сравнения.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.
Посторонние примеси		ГФ РК I, т.1, 2.8.2	присутствие других частей растения (ветки, цветоножки, листья) не более 8.0 %; почерневшие и побуревшие цветки 2.0%; другие посторонние примеси 2.0 %.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.
Потеря в массе при высушивании		ГФ РК I, т.1, 2.2.32	Не более 10.0 %	8,24	8,26	8,38	8,39	8,41	8,46	8,50
Микробиологическая чистота		ГФ РК I, т. 1 2.6.12, 2.6.13	Лекарственное растительное сырье должно соответствовать требованиям ГФ РК I, т. 1, 5.1.4, категория 4А - Общее число жизнеспособных аэробных микроорганизмов: не более 10 ⁷ бактерий и не более 10 ⁵ грибов в грамме; - Не более 10 ² <i>Escherichia coli</i> в 1 г.	Соответ.			Соответ.		Соответ.	Соответ.
Количественное определение: флавоноидов в пересчете на кверцетин		ГФ РК I, т.1, 2.2.25	Не менее 1.0 %	2,15	2,19	2,08	2,07	2,01	1,98	2,00

ПРИЛОЖЕНИЕ ШЗ

Результаты испытаний стабильности лекарственного растительного сырья листьев шиповника широкошипового (*Rosa platyacantha* Schrenk)

Упаковка: трехслойные мешки из крафт-бумаги (в соответствии с ГОСТ 2228-81)				Серия: 01-ШПЛ-2019 Дата начала испытания: 05.2019 Дата окончания испытания: 05.2021						
Показатели	Условия исследований	Метод исследований	Спецификация: нормы отклонений	Периоды контроля, мес.						
				0	3	6	9	12	18	24
Определение	Температура: (25±2)°С. Относительная влажность: не более (50±5) %	ГФ РК I, т. 1, Общая статья «Листья».	Сухие цельные или фрагментированные листья <i>Rosa platyacantha</i> Schrenk, собранные в фазу начала цветения	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.
Идентификация: А. В. С. Тонкослойная хроматография		ГФ РК I, т.1 ГФ РК I, т.1, 2.9.12, 2.8.3 ГФ РК I, т.1, 2.2.27	На хроматограмме испытуемого раствора должны проявляться зоны, соответствующие по положению и интенсивности окраски основной зоне на хроматограмме раствора сравнения.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.
Посторонние примеси		ГФ РК I, т.1, 2.8.2	- другие части растения (ветки, цветки и др) не более 8.0 %; - другие посторонние примеси 2.0 %.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.
Потеря в массе при высушивании		ГФ РК I, т.1, 2.2.32	Не более 10.0 %	7,52	7,54	7,55	7,54	7,61	7,68	7,70
Микробиологическая чистота		ГФ РК I, т. 1 2.6.12, 2.6.13	Лекарственное растительное сырье должно соответствовать требованиям ГФ РК I, т. 1, 5.1.4, категория 4 А - Общее число жизнеспособных аэробных микроорганизмов: не более 10 ⁷ бактерий и не более 10 ⁵ грибов в грамме; - Не более 10 ² <i>Escherichia coli</i> в 1 г.	Соответ.			Соответ.		Соответ.	Соответ.
Количественное определение: флавоноидов в пересчете на кверцетин		ГФ РК I, т.1, 2.2.25	Не менее 2.0 %	3,31	3,33	3,28	3,22	3,24	3,17	3,14

ПРИЛОЖЕНИЕ Ш

Отчет валидации аналитических методик «Идентификация» и «Количественное определение» при оценке качества экстрактов *Rosa platyacantha* Schrenk

 Fitoleum <small>Since 1992</small>	ОТЧЕТ ВАЛИДАЦИИ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК «ИДЕНТИФИКАЦИЯ» И «КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ» ПРИ ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА ЭКСТРАКТОВ ROSA PLATYACANTHA SCHRENK.													
ОТЧЕТ ВАЛИДАЦИИ														
ФСК – СМК – ОТ – ВАЛ – ШШ – 2020	Версия 01	Страница 1 из 21												
<div style="text-align: right;"> <p>«УТВЕРЖДАЮ» Директор Сермухамедова О.В. «23» апреля 2020 г.</p>  </div>														
<p>ОТЧЕТ ВАЛИДАЦИИ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК «ИДЕНТИФИКАЦИЯ» И «КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ» ПРИ ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА ЭКСТРАКТОВ ROSA PLATYACANTHA SCHRENK.</p>														
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;"></th> <th style="width: 30%;">Фамилия И.О., должность</th> <th style="width: 20%;">Дата</th> <th style="width: 20%;">Подпись</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">СОГЛАСОВАНО</td> <td>Кухтова А.Н. Руководитель департамента по качеству</td> <td style="text-align: center;">«21» апреля 2020 г.</td> <td style="text-align: center;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">РАЗРАБОТАНО</td> <td>Сабитов А.С. PhD – докторант</td> <td style="text-align: center;">«14» апреля 2020 г.</td> <td style="text-align: center;"></td> </tr> </tbody> </table> <p style="margin-top: 10px;"> Введение в действие «23» апреля 2020 г. Дата пересмотра «23» апреля 2021 г. </p>				Фамилия И.О., должность	Дата	Подпись	СОГЛАСОВАНО	Кухтова А.Н. Руководитель департамента по качеству	«21» апреля 2020 г.		РАЗРАБОТАНО	Сабитов А.С. PhD – докторант	«14» апреля 2020 г.	
	Фамилия И.О., должность	Дата	Подпись											
СОГЛАСОВАНО	Кухтова А.Н. Руководитель департамента по качеству	«21» апреля 2020 г.												
РАЗРАБОТАНО	Сабитов А.С. PhD – докторант	«14» апреля 2020 г.												

Фармацевтическая компания ТОО «ФитОлеум», Казахстан
КОНФИДЕНЦИАЛЬНО

ПРИЛОЖЕНИЕ Э2

Результаты испытаний стабильности экстракта цветков (бутонов) шиповника широкошипового (*Rosa platyacantha* Schrenk)

Упаковка: стеклянные банки для лекарственных средств из оранжевого стекла класса I с винтовой горловиной, укупоривают навинчиваемыми полипропиленовыми крышками с контролем первого вскрытия				Серия: 01-ППЭЦ-2019						
				Дата начала испытания: 07.2019 Дата окончания испытания: 07.2021						
Показатели	Условия исследований	Метод исследований	Спецификация: нормы отклонений	Периоды контроля, мес.						
				0	3	6	9	12	18	24
Определение	Температура: (25±2)°С. Относительная влажность: 60±5%	ГФ РК I, т. 1	Сухой порошок коричневого цвета, запах и вкус свойственный <i>Rosa platyacantha</i> Schrenk	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.
Идентификация: Тонкослойная хроматография		ГФ РК I, т. 1, 2.2.27	На хроматограмме испытуемого раствора должны проявляться зоны, соответствующие по положению и интенсивности окраски основной зоне на хроматограмме раствора сравнения.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.
Потеря в массе при высушивании		ГФ РК I, т.1, 2.2.32	Не более 10.0 %	7,12	7,15	7,14	7,22	7,25	7,34	7,33
Микробиологическая чистота		ГФ РК I, т. 1, 2.6.12, 2.6.13	Препарат должен соответствовать требованиям ГФ РК I, т. 1, 5.1.4, категория 3 В. Общее число аэробных бактерий – не более 10000 в 1 г. Общее число грибов – не более 100 в 1 г или мл. Не более 100 энтеробактерий и некоторых других грамотрицательных бактерий в 1 г. Отсутствие <i>Salmonella</i> в 10 г. Отсутствие <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г.	Соответ.			Соответ.		Соответ.	Соответ.
Количественное определение: флавоноидов в пересчете на кверцетин		ГФ РК I, т.1, 2.2.25	Не менее 5.0 %	7,25	7,23	7,20	7,21	7,19	7,16	7,13

ПРИЛОЖЕНИЕ ЭЗ

Результаты испытаний стабильности экстракта листьев шиповника широкошипового (*Rosa platyacantha* Schrenk)

Упаковка: стеклянные банки для лекарственных средств из оранжевого стекла класса I с винтовой горловиной, укупоривают навинчиваемыми полипропиленовыми крышками с контролем первого вскрытия				Серия: 01-ШШЭЛ-2019						
				Дата начала испытания: 07.2019						
				Дата окончания испытания: 07.2021						
Показатели	Условия исследований	Метод исследований	Спецификация: нормы отклонений	Периоды контроля, мес.						
				0	3	6	9	12	18	24
Определение	Температура: (25±2)°С. Относительная влажность: 60±5%	ГФ РК I, т. 1	Сухой порошок зеленовато-коричневого цвета, запах и вкус свойственный <i>Rosa platyacantha</i> Schrenk	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.
Идентификация: Тонкослойная хроматография		ГФ РК I, т. 1, 2.2.27	На хроматограмме испытуемого раствора должны проявляться зоны, соответствующие по положению и интенсивности окраски основной зоне на хроматограмме раствора сравнения.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.
Потеря в массе при высушивании		ГФ РК I, т.1, 2.2.32	Не более 10.0 %	8,38	8,35	8,36	8,24	8,26	8,21	8,19
Микробиологическая чистота		ГФ РК I, т. 1, 2.6.12, 2.6.13	Препарат должен соответствовать требованиям ГФ РК I, т. 1, 5.1.4, категория 3 В. Общее число аэробных бактерий – не более 10000 в 1 г. Общее число грибов – не более 100 в 1 г или мл. Не более 100 энтеробактерий и некоторых других грамотрицательных бактерий в 1 г. Отсутствие <i>Salmonella</i> в 10 г. Отсутствие <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г.	Соответ.			Соответ.		Соответ.	Соответ.
Количественное определение: флавоноидов в пересчете на кверцетин		ГФ РК I, т.1, 2.2.25	Не менее 5.0 %	8,51	8,46	8,41	8,43	8,38	8,37	8,32

ПРИЛОЖЕНИЕ Ю

Результаты испытаний стабильности крема косметического *Rosa platyacantha* Schrenk

Упаковка: Контейнеры с дозатором из полимерных материалов				Серия: 01-ККШП-2021 Дата начала испытания: 01.2021 Дата окончания испытания: 01.2023						
Показатели	Условия исследований	Метод исследований	Спецификация: нормы отклонений	Периоды контроля, мес.						
				0	3	6	9	12	18	24
Внешний вид	Температура: (25±2)°С. Относительная влажность: 60±5%	СТ ТОО 040840006381-01-2022	Крем однородной массы, без посторонних примесей	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Продолжаются
Цвет		СТ ТОО 040840006381-01-2022	Свойственный цвету используемых ингредиентов крема.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	
Запах		СТ ТОО 040840006381-01-2022	Приятный, свойственный запаху используемых ингредиентов крема	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	
Массовая доля влаги и летучих веществ, %		СТ ТОО 040840006381-01-2022	От 5.0 до 98.0	47.4	47.4	47.3	47.4	47.3	47.4	
pH		СТ ТОО 040840006381-01-2022	От 4.0 до 9.0	5,75	5,74	5,75	5,73	5,76	5,74	
Термостабильность		СТ ТОО 040840006381-01-2022	Стабилен	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	Соответ.	
Микробиологическая чистота		ТР ТС 009/2011	Препарат должен соответствовать требованиям ГФ РК I, т. 1, 5.1.4, категория 3 В. Общее число аэробных бактерий – не более 10000 в 1 г. Общее число грибов – не более 100 в 1 г или мл. Не более 100 энтеробактерий и некоторых других грамотрицательных бактерий в 1 г. Отсутствие <i>Salmonella</i> в 10 г. Отсутствие <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г.	Соответ.			Соответ.		Соответ.	

ПРИЛОЖЕНИЕ Я

Производственное оборудование

1. Ректор RSG-100

Название оборудования	RSG-100
Продукт	Косметический продукт
Процесс	смешение
Количество резервуаров	1 шт.
Рабочий объем резервуара, м ³	Общий объем 100 л, рабочий объем от 10 до 85л.
Рабочие параметры среды: - рабочая температура, °С	Рабочее давление – атмосферное, рабочая температура 10-90°С
Геометрическая форма	Цилиндрическая, вертикальная, 3-х стенная
Ограничения по габаритам	2000x1500x1000
Форма верхнего основания	Плоское
Форма нижнего основания	Конус
Тип опор, количество	Стойки,
Люк	Нет
Крышка	Полукрышка, с уплотнением и прижимами

Тепловая обработка продукта	Да, теплоноситель вода. ТЭНы нерж. сталь.
Охлаждение	Да, проточной водой в рубашке
Материал внутренней колбы и мешалки	AISI 321
Материал прочий	AISI 304
Теплоизоляция стенок	Да
Теплоизоляция нижнего дна	Да
Подвод продукта	Сверху; а также через загрузочную воронку (в трубной обвязке).
Слив продукта	Снизу
Моечное устройство	Нет
Смотровое окно	Нет
Пробоотборный кран	Нет
Тип мешалки	Рамная мешалка со скребками, мощность- расчетная кВт, 0-50 об/мин, с частотным регулято- ром.
Диапазон вязкости продуктов	От 1000 до 18000 мПа*с
Датчик уровня	
Дополнительно	Все на быстросъемных соединениях. Питание 220 Вт. ГОМОГАНИЗАТОР – ДО 3000 ОБ/МИН ВОРОНКА

ПРОДОЛЖЕНИЕ ПРИЛОЖЕНИЯ Я

2. Жиротопка RGP 50 – ПО ТРЕБОВАНИЮ

Название оборудования	RGP-50
Продукт	
Процесс	топление
Количество резервуаров	1 шт.
Рабочий объем резервуара, м3	Общий объем 50 л, рабочий объем от 10 л.
Рабочие параметры среды: - рабочая температура, °С	Рабочее давление – атмосферное, рабочая температура 10-90°С
Геометрическая форма	Цилиндрическая, вертикальная, 3-х стенная
Ограничения по габаритам	Нет
Форма верхнего основания	Плоское
Форма нижнего основания	Конус
Тип опор, количество	Стойки,
Люк	Нет
Крышка	Полу крышка, с уплотнением и прижимами
Тепловая обработка продукта	Да, теплоноситель вода. ТЭНы нерж. Сталь.
Охлаждение	Да, проточной водой в рубашке
Материал внутренней колбы и мешалки	AISI 321
Материал прочий	AISI 304
Теплоизоляция стенок	Да
Теплоизоляция нижнего дна	Да
Подвод продукта	Сверху; а также через загрузочную воронку (в трубной обвязке).
Слив продукта	Снизу.

Моечное устройство	Нет
Смотровое окно	Нет
Пробоотборный кран	Нет
Тип мешалки	Рамная мешалка со скребками, мощность- расчетная кВт, 0-50 об/мин, с частотным регулятором.
Диапазон вязкости продуктов	От 1000 до 18000 мПа*с
Дополнительно	Все на быстроръемных соединениях.

3. НАСОС – гомогенизатор GM-1

Гомогенизатор GM-1 (НГД-М) – расчетная кВт (стойкий к низко концентрированным кислотам/щелочам)

Гомогенизатор консольный с высокотемпературным торцевым уплотнением.

4. ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ КОМПЛЕКТУЮЩИЕ

1. Кран дисковый Ду 50 резьба/резьба Aisi 316	3 шт.
2. Муфта Ду 50 Aisi 316	3 шт.
3. Муфта Ду 32 Aisi 316	1 шт.
4. Муфта Ду 15 Aisi 316	2 шт.
5. Шлицевая гайка Ду 50	6 шт.
6. Шлицевая гайка Ду 32	1 шт.
7. Шлицевая гайка Ду 15	2 шт.
8. Конический патр.кор. Ду 50 Aisi 316	6 шт.
9. Конический патр.кор. Ду 32 Aisi 316	1 шт.
10. Резьбовой патрубков Ду 15 Aisi 316	1 шт.
11. Отвод 90° Ду 32 Aisi 316	2 шт.
12. Отвод 90° Ду 15 Aisi 316	2 шт.
13. Тройник Ду50 Aisi 316	2 шт.
14. Труба Ду 50 Aisi 316	1 метр
15. Труба Ду 32 Aisi 316	1 метр
16. Труба Ду 25 Aisi 316	0,5 метр

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Трудовые обязанности и права работников, нанимаемых и привлекаемых к работе для реализации проекта по производству крема косметического с шиповником широкошиповым

Работник цеха по производству ПКП будет иметь право на:

- 1) заключение, изменение, дополнение, прекращение и расторжение трудового договора в порядке и на условиях, предусмотренных Трудовым Кодексом Республики Казахстан;
- 2) требование от работодателя выполнения условий трудового, коллективного (при его наличии) договоров;
- 3) безопасность и охрану труда;
- 4) получение полной и достоверной информации о состоянии условий труда и охраны труда;
- 5) своевременную и в полном объеме выплату заработной платы в соответствии с условиями трудового, коллективного (при его наличии) договоров;
- 6) оплату простоя в соответствии с ТК РК;
- 7) отдых, в том числе оплачиваемый ежегодный трудовой отпуск;
- 8) объединение, включая право на создание профессионального союза, а также членство в нем, для предоставления и защиты своих трудовых прав, если иное не предусмотрено законами Республики Казахстан;
- 9) возмещение вреда, причиненного здоровью в связи с исполнением трудовых обязанностей;
- 10) страхование от несчастных случаев при исполнении трудовых (служебных) обязанностей;
- 11) гарантии и компенсационные выплаты;
- 12) защиту своих прав и законных интересов всеми не противоречащими закону способами;
- 13) рабочее место, оборудованное в соответствии с требованиями безопасности и охраны труда;
- 14) обеспечение средствами индивидуальной и коллективной защиты, специальной одеждой в соответствии с требованиями, предусмотренными законодательством Республики Казахстан, а также трудовым, коллективным (при его наличии) договорами;
- 15) отказ от выполнения работы при возникновении ситуации, создающей угрозу его здоровью или жизни, с извещением об этом непосредственного руководителя или представителя работодателя;
- 16) обращение в уполномоченный государственный орган по труду и (или) в местный орган по инспекции труда о проведении обследования условий безопасности и охраны труда на рабочем месте, а также на представительное участие в проверке и рассмотрении вопросов, связанных с улучшением условий, безопасности и охраны труда;
- 17) обеспечение защиты персональных данных, хранящихся у работодателя;
- 18) иные права, установленные законодательством РК.

Работник цеха по производству ПКП будет обязан:

- 1) выполнять трудовые обязанности в соответствии с трудовым, коллективным (при его наличии) договорами, актами работодателя;
- 2) ознакамливаться с должностной инструкцией при приеме, переводе, перемещении, изменении трудовой функции и/или при пересмотре должностной инструкции работодателем и подтверждать факт ознакомления с должностной инструкцией личной подписью в течении 3 (трех) рабочих дней со дня предоставления данной инструкции на ознакомление;

3) ознакамливаться с иными актами работодателя не позднее дня предоставления на ознакомление;

4) соблюдать трудовую дисциплину;

5) соблюдать требования по безопасности и охране труда, пожарной безопасности, промышленной безопасности и производственной санитарии на рабочем месте;

6) соблюдать самоконтроль своего физического состояния. В случае плохого самочувствия, способного повлиять на управление производственным оборудованием, выполнение работы и привести (повлечь) к негативным(ые) последствиям(я) для здоровья (жизни) работника или других людей, работник обязан уведомить непосредственного руководителя о данных обстоятельствах и не приступать:

- к управлению производственным оборудованием;

- к работе;

7) сообщать представителям работодателя, в частности специалисту и/или менеджеру по кадровому администрированию о изменении своих персональных данных, включая, но не ограничиваясь данными удостоверения личности, адресом прописки и проживания, не позднее 3 (трех) рабочих дней с момента изменения данных;

8) незамедлительно письменно информировать работодателя, с предоставлением подтверждающих документов о наступлении следующих случаев:

- беременности;

- инвалидности;

- наличия детей в возрасте до трех лет;

- осуществлении ухода за больными членами семьи либо воспитания детей-инвалидов, если на основании медицинского заключения дети-инвалиды либо больные члены семьи нуждаются в осуществлении постоянного ухода.

9) бережно относиться к имуществу работодателя и работников;

10) сообщать работодателю о возникшей ситуации, представляющей угрозу жизни и здоровью людей, сохранности имущества работодателя и работников, а также о возникновении простоя;

11) не разглашать сведений, составляющих служебную, коммерческую или иную охраняемую законом тайну, ставших ему известными в связи с выполнением трудовых обязанностей;

12) возмещать работодателю причиненный ущерб в пределах, установленных ТК РК и иными законами Республики Казахстан;

13) содействовать и/или не препятствовать работодателю в соблюдении и выполнении им обязанностей, установленных для него трудовым кодексом, иными законодательными и нормативными актами Республики Казахстан, а также установленными и предписанными ему настоящими Правилами, трудовым, коллективным (при его наличии) договорами, инструкциями и положениями;

14) нести иные обязанности, установленные законодательством РК.

Также работники будут иметь иные права и исполняет иные обязанности, предусмотренные актами работодателя, не противоречащими законодательству Республики Казахстан.