

УДК 619:615.2:637

## ПОЛУЧЕНИЕ И ИЗУЧЕНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ПЛЕНОК НА ОСНОВЕ КОЛЛАГЕНА И МЕЛАНИНА

© Л.Б. Азимова\*, А.В. Филатова, О.И. Раджабов, А.Й. Отажонов, Д.Т. Джурабаев, А.С. Тураев

Институт биоорганической химии имени А.С. Садыкова Академии наук Республики Узбекистан, ул. Мирзо Улуэбека, 83, Ташкент, 100125, Республика Узбекистан, [luiza8181@mail.ru](mailto:luiza8181@mail.ru)

Статья посвящена получению и изучению физико-химических свойств пленок на основе коллагена, Na-КМЦ и меланина. Получены растворы композиций на основе коллагена, Na-КМЦ и меланина. Путем определения динамической вязкости 1% растворов при 25 °C доказано, что при массовом соотношении коллагена/Na-КМЦ 4/1 и 3/1 в композиции сохранена нативная структура коллагена. На основе 1% полимерных композиций получены образцы пленок, содержащие 20, 50 и 70 мг меланина. Полученные пленки представляют собой эластичные светло-коричневые пластинки с гладкой ровной поверхностью толщиной 100–110 мкм. Установлено, что при увеличении Na-КМЦ в составе пленки наблюдалось резкое увеличение адгезионных свойств образцов пленок с 1729 до 2603 Н×10<sup>-3</sup>. При этом увеличение количества меланина в пленке существенно не влияет на ее адгезионные свойства. Для определения уровня биорассасываемости пленки в организме изучено время их растворения при температуре 37 °C. Установлено, что время растворения пленок увеличивалось с повышением содержания Na-КМЦ и не зависело от содержания меланина. Изучено влияние стерилизующей дозы облучения на эластичность и время растворения в воде пленок в процессе стерилизации. Установлен оптимальный состав пленки: коллаген – 2 г, Na-КМЦ – 0.667 г, глицерин – 0.53 г, меланин – 50 мг, воды очищенной – до 100 г, который обладает наибольшим временем растворения – 230 мин, обеспечивающим максимальную пролонгацию эффекта, оптимальными адгезивными свойствами с силой адгезии 2536 Н×10<sup>-3</sup>. При определении острой токсичности пленки при пероральном введении мышам в дозах 5000, 6000, 8000, 10000 мг/кг в виде 20% водного раствора симптомов острого отравления у всех экспериментальных животных не обнаружено, летальность отсутствовала (ЛД<sub>50</sub> более 10000 мг/кг, V класс практически нетоксичных соединений).

*Ключевые слова:* меланин, коллаген, Na-КМЦ, композиция, пленка.

**Для цитирования:** Азимова Л.Б., Филатова А.В., Раджабов О.И., Отажонов А.Й., Джурабаев Д.Т., Тураев А.С. Получение и изучение физико-химических свойств пленок на основе коллагена и меланина // Химия растительного сырья. 2025. №4. С. 101–109. <https://doi.org/10.14258/jcprm.20250416825>.

### Введение

В мире особое внимание уделяется разработке лекарственных форм для наружного применения, которые обеспечивают пролонгирующее терапевтическое действие, как локально, так через кожу и слизистые оболочки. Рациональной аппликационной лекарственной формой являются пленки [1–4]. Пленки – твердая дозированная лекарственная форма, представляющая собой одно- или многослойные тонкие пластинки подходящего для применения размера, содержащие одно или несколько действующих веществ, а также вспомогательных веществ. Оптимальными технологическими свойствами для получения иммобилизованных препаратов обладает коллаген. Известно, что коллаген обладает хорошими технологическими свойствами, совместим с биообъектами и обеспечивает полное высвобождение их в организме, а также обладает гемостатическим и репаративным действием [5–10].

В связи с этим наши исследования направлены на иммобилизацию в пленки коллагена биологически активных веществ.

Из литературы известно, что биологическая активность биополимеров, определяющая перспективность использования их в качестве лекарственных препаратов и в составе БАД, связана с противоопухолевой, антимикробной и иммуномодулирующей активностью, фотопротекторными свойствами [11–18].

\* Автор, с которым следует вести переписку.

Биологическая активность меланина также широко известна. Меланин – пигмент полифенольной природы, получаемый путем трехразовой экстракции из растительного или животного сырья. Меланин характеризуется широким спектром биологической активности, обладает фотопротекторным, антимутагенным, иммуномодулирующим, противовоспалительным, выраженным антиоксидантным действием. Фотопротекторная активность меланина определяется эффективным поглощением электромагнитного излучения в ультрафиолетовой области спектра (УФА = 320–400 нм; УФВ = 280–320 нм и УФС = 200–280 нм). Меланин препятствует неблагоприятному действию УФ-излучения на ДНК и высокоэффективно ингибитирует УФ-индуцированное перекисное окисление липидов; благодаря наличию экранирующего действия защищает кожные покровы от неблагоприятного действия ультрафиолета.

Цель работы – разработка состава биополимерной пленки на основе коллагена и меланина, изучение ее физико-механических свойств и острой токсичности.

### **Экспериментальная часть**

*Объектом исследования* служили биодеградируемые лекарственные пленки на основе коллагена и меланина, полученные в Институте биоорганической химии АН РУз [19, 20].

В качестве пленкообразователя использовали коллаген, натрий-карбоксиметилцеллюлозу (Na-КМЦ) (ТУ 6-55-39-90 70-450 «О»); пластификатор – глицерин (ФС 42-2203-99), растворитель – вода очищенная (ФС 42-0324-09).

*Получение пленок.* Концентрацию композиций на основе коллагена (2 г), Na-КМЦ (0.500, 0.667 г) и меланина (20, 50, 70 мг) первоначально разбавляли до 1% дистиллированной водой. Поскольку меланин, введенный в состав композиций коллаген/Na-КМЦ в различных массовых соотношениях (4/1, 3/1), практически не влиял на вязкость, 1% образцы полимерных композиций пластифицировали добавлением глицерина в количестве 20% от общей сухой массы компонентов. Затем полученную массу выливали в форму размером 10×10 см высотой 8 мм и высушивали при комнатной температуре. Пленки готовились с соблюдением правил асептики.

*Динамическую вязкость* определяли на вискозиметре Убеллоде ( $d=0.6$  мм) при температуре  $25\pm0.1$  °C.

*Эластичность пленок* устанавливали визуально по отсутствию склеивания или хрупкого перелома при сгибе пленки на 180°.

*Геометрические размеры* измеряли микрометром с ценой деления 0.01 мм по ОСТ 64-072-89.

*Время растворения* оценивали путем растворения при непрерывном перемешивании образцов пленок размером 2×2 см в 20 мл воды очищенной (температура 37 °C) и замеряли время полного растворения в минутах.

*Адгезионные свойства пленок* определяли с помощью равноплечих тарирных весов по адаптированной методике [21]. На левой чаше весов фиксировали стеклянную пластину размером 3.0×7.5 см. Снизу под той же чашей крепили аналогичную пластину. На правую чашу помещали емкость для воды, над которой устанавливали цилиндр с краном. Перед работой весы уравновешивали. Образец размером 2×2 см помещали на поверхность нижней пластины с предварительно нанесенной с помощью микропипетки каплей воды очищенной (0,05 мл). Пленку накрывали верхней пластиной и прижимали стандартным грузом массой в 100 г в течение 10 сек. Затем, сняв груз, открывали кран мерного цилиндра. При этом вода из крана должна вытекать равномерно, с постоянной скоростью. В момент отклеивания образца от стеклянной пластины кран закрывали и замеряли массу жидкости, оторвавшей пленку от субстрата. Результаты измерений выражали силой отрыва (F) в ньютонах ( $H\times10^{-3}$ ), которую рассчитывали по формуле

$$F = m \cdot g,$$

где F – сила отрыва m, H; m – масса жидкости, оторвавшей пленку от субстрата, г; g – ускорение свободного падения,  $m/c^2$ .

*Паропроницаемость* изучали путем определения количества водяного пара, проходящего через материал в течение установленного времени при заданной температуре и влажности воздуха, согласно ГОСТ 7730-89 «Пленка целлюлозная» и ГОСТ 21472-81 «Материалы листовые. Гравиметрический метод определения паропроницаемости». Образцы пленок с ненарушенной структурой помещали между двумя прокладками в специальном приборе, представляющем собой цилиндрический сосуд с 25 мл воды очищенной.

Прибор взвешивали, помещали в эксикатор над кислотой серной концентрированной и ставили в термостат при температуре  $(25\pm0.5)$  °С. Повторное взвешивание проводили через 3, 12, 24, 48 и 72 ч после начала опыта. Паропроницаемость рассчитывали по формуле:

$$q = \frac{10 \cdot \Delta m}{S},$$

где  $q$  – паропроницаемость,  $\text{г}/\text{м}^2$ ;  $\Delta m$  – изменение массы прибора за исследуемое время, мг;  $S$  – испытуемая площадь образца,  $\text{см}^2$ .

*Стерилизацию* образцов пленок проводили на радиационной установке «МРХ-гамма-100» с источником гамма-излучения  $^{60}\text{Co}$  и радиационно-технологической установке «Электронный стерилизатор с ускорителем электронов УЭЛВ-10-10-с-70». Значение стерилизующей дозы составило 15–20 кГр согласно ГОСТ Р ИСО 11137-2-2008.

*Изучение параметров острой токсичности* проводили по методу Литчфилда и Уилкоксона [22] на белых беспородных мышах-самцах массой тела  $20\pm1.5$  г, по 6 животных в каждой группе, всего использовали 24 мышей. Все фармакологические исследования проводили на здоровых половозрелых животных (мышах), прошедших карантин не менее 10–14 дней, с соблюдением Международных правил работы с лабораторными животными. 20% водный раствор исследуемой пленки готовили путем растворения в дистиллированной воде. Для быстрого растворения пленки ее предварительно мелко нарезали. Полученный раствор вводили в виде 20% водного раствора перорально однократно в дозах 5000, 6000, 8000, 10000 мг/кг. Последние 3 дозы вводили дробно через один час. Мышам контрольной группы вводили дистиллированную воду в максимально физиологически допустимом объеме 0.5 мл. Дозы подбирались согласно модифицированной классификации Организации экономического сотрудничествия и развития (OECD, Test №420:2001). Наблюдение вели ежечасно в день введения, 3 раза в день на 2–3 сутки в условиях лаборатории и один раз в день в последующие 10 дней опыта – в условиях вивария. Учитывали гибель мышей, общее поведение, окраску шерсти, состояние слизистых, дыхание, сердцебиение, двигательную активность, состояние волосяного и кожного покровов, положение хвоста, количество и консистенцию фекальных масс, частоту мочеиспускания, изменение массы тела и другие показатели. Всех подопытных животных содержали в одинаковых условиях и на общем рационе питания со свободным доступом к воде и пище [23]. В конце эксперимента вычисляли среднесмертельную дозу ( $LD_{50}$ ) и определяли класс токсичности [24].

*Статистически* обрабатывали полученные данные с определением критерия Стьюдента с помощью статистических программ Windows Excel 2010.

### **Обсуждение результатов**

Изготовлено несколько составов композиций с различными массовыми соотношениями компонентов (табл. 1). В 2% водную коллагеновую массу при перемешивании добавляли Na-KМЦ в массовых соотношениях 4/1, 3/1 и 2/1 по отношению к массе сухого коллагена и меланина. После добавления Na-KМЦ к водной коллагеновой массе ее перемешивали в течение 15 мин. В образцы полимерной смеси вводили действующее вещество – 20, 50 и 70 мг меланина. Меланин, добавленный к водной композиции коллаген/Na-KМЦ, перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре до полного растворения и превращения в гомогенный раствор.

Из данных таблицы 1 следует, что с увеличением количества Na-KМЦ в композиции наблюдалось снижение динамической вязкости, так как происходит разрушение трехспиральной структуры коллагена. Добавление меланина в разных концентрациях в композиции коллагена с Na-KМЦ не влияет на структуру коллагена. Ввиду того, что динамическая вязкость композиций №2, 3, 4 достаточно высокая, процесс формирования однородных пленок на их основе затруднителен, процесс высушивания при комнатной температуре занимает длительное время (4–5 суток). Исходя из полученных результатов, для получения пленок взяты образцы водных композиций №1–8.

Полученные биополимерные пленки анализировали по органолептическим признакам (внешний вид, эластичность, отсутствие микротрещин) и по физико-химическим показателям, таким как время растворения, сила адгезии. Результаты эксперимента представлены в таблице 2.

Таблица 1. Состав меланинсодержащих композиций на основе коллагена/Na-КМЦ с различным массовым соотношением и значения динамической вязкости 1% композиций при 25 °C

№ образца	Состав композиции		Динамическая вязкость, дПа·с
	Массовое соотношение коллаген/Na-КМЦ, г	Количество меламина, мг	
1	4/1	—	101.20±5.02
2	4/1	20	100.40±4.96
3	4/1	50	98.60±4.77
4	4/1	70	98.30±4.75
5	3/1	—	67.70±3.31
6	3/1	20	67.50±3.29
7	3/1	50	65.40±3.22
8	3/1	70	64.10±3.10
9	2/1	—	26.30±1.25
10	2/1	20	25.50±1.21
11	2/1	50	24.80±1.17
12	2/1	70	24.60±1.18

Таблица 2. Физико-химические показатели образцов пленок, содержащих различное количество меламина

Образцы пленок	Толщина пленки, мкм	Эластичность (до стерилизации)*	Время растворения до стерилизации, мин	Эластичность (после стерилизации)*	Время растворения после стерилизации, мин
1-КП	100±3	++	180±10	+	110±10
2-КПМ-20	100±3	++	185±10	+	115±10
3-КПМ-50	100±3	++	185±10	+	115±10
4-КПМ-70	100±3	++	190±10	+	120±10
5-КП	110±3	++	220±10	++	220±10
6-КПМ-20	110±3	++	220±10	++	220±10
7-КПМ-50	110±3	++	230±10	++	230±10
8-КПМ-70	110±3	++	230±10	++	230±10

Примечание. \* «+» – эластичны, но упругие при сгибе; «++» – эластичны; «-» – неэластичны.

Полученные пленки на основе 1% полимерных композиций по внешнему виду представляют собой эластичные светло-коричневые пластинки с гладкой ровной поверхностью толщиной 100–110 мкм.

Определив время растворения образцов пленок при температуре 37 °C, можно узнать уровень их биорассасываемости в организме. Поэтому в экспериментах изучался механизм зависимости времени растворения пленок от массового соотношения коллагена, Na-КМЦ и меламина в пленке. Первым этапом процесса растворения пленки является ее набухание под воздействием растворителя. Процесс набухания биоматериалов в виде пленки обеспечивает выход в систему содержащихся в них биологически активных веществ. При контакте гидрофильных полимерных материалов с водой или биологической жидкостью изменяются не только их физико-химические и механические свойства, но и структура полимерного материала за счет процесса сначала набухания, а затем растворения. Эта особенность зависит не только от механического проникновения воды в щели и поры биоматериалов, но и от межмолекулярного взаимодействия, характерного для каждого полимера. С учетом этого была определена скорость растворения образцов пленок.

Полученные результаты показали, что в течение первых 15 мин процесса набухания все образцы частично прогнулись, но сохранили форму. В последующее время (начиная с 30 мин эксперимента) наблюдалось увеличение набухания образцов под воздействием воды. В процессе набухания важное значение имеет также структура и расположение полимерных макромолекул в биоматериале. Поскольку молекулы низкомолекулярной жидкости значительно более подвижны, чем высокомолекулярные вещества, в процессе набухания жидкость проникает в полимерный материал, расправляя цепи и увеличивая объем образца. В результате увеличения степени набухания с увеличением продолжительности наблюдалось изменение цвета воды. Такое состояние свидетельствует о высвобождении меламина из пленки.

Результаты эксперимента, представленные в таблице 2, показали, что время растворения пленок увеличивалось с повышением содержания Na-КМЦ в составе пленок и не зависело от содержания меламина. Так, было отмечено, что время растворения образцов пленок 1-КП, 2-КПМ-20, 3-КПМ-50 и 4-КПМ-70 составляло 180 мин, образцов 5-КП, 6-КПМ-20, 7-КПМ-50 и 8-КПМ-70 – более 200 мин.

Стерилизация упакованных образцов пленок под воздействием гамма-лучей проведена в дозах 15 и 20 кГр, наиболее часто используемых для медицинских изделий. Изучено влияние стерилизующей дозы на эластичность и время растворения в воде пленок в процессе стерилизации. Установлено, что при стерилизации в дозе 15 кГр все образцы стерильны, однако у пленок 1-КП, 2-КПМ-20, 3-КПМ-50 и 4-КПМ-70 наблюдается изменение эластичности и уменьшение времени растворения в воде, тогда как у образцов 5-КП, 6-КПМ-20, 7-КПМ-50 и 8-КПМ-70 изменений в данных показателях не наблюдалось (табл. 2). Это объясняется тем, что при массовом соотношении коллаген/Na-КМЦ 3/1 образуется стабильная композиция. При дозе 20 кГр данные показатели у всех образцов ухудшаются.

При увеличении массовых соотношений коллаген/Na-КМЦ (4/1 и 3/1) наблюдалось резкое увеличение адгезионных свойств образцов пленок с  $1729$  до  $2603 \text{ Н} \times 10^{-3}$  (рис. 1).

Из рисунка 1 следует, что увеличение количества меламина в пленке существенно не влияет на ее адгезионные свойства. Упругие свойства пленок во всех экспериментальных образцах сохранились. Высокие показатели адгезии наблюдали у образцов меланинсодержащих пленок 6-КПМ-20, 7-КПМ-50 и 8-КПМ-70.

Таким образом, для дальнейших исследований выбраны меланинсодержащие образцы пленок 6-КПМ-20, 7-КПМ-50 и 8-КПМ-70.

Далее определена паропроницаемость образцов полученных пленок 6-КПМ-20, 7-КПМ-50 и 8-КПМ-70. Результаты эксперимента представлены на рисунке 2.

Данные рисунка 2 свидетельствуют, что все изученные образцы пленок характеризуются достаточно высокой паропроницаемостью, в течение 72 ч прирост массы образцов пленок увеличивался. Коэффициент паропроницаемости пленки увеличивается со временем при увеличении количества меламина от 20 до 50 мг, а у образца пленки, содержащей 70 мг меламина, она снижается. На основании полученных результатов можно сделать вывод, что увеличение количества меламина более 50 мг приводит к уменьшению количества пор на поверхности пленки. Таким образом, для фармакологических исследований выбран образец пленки 7-КПМ-50.

Проведено экспериментальное исследование по изучению общего действия и острой токсичности полученной пленки 7-КПМ-50 в дозах 5000, 6000, 8000, 10000 мг/кг (табл. 3).

Установлено, что полученная пленка при пероральном введении в дозах 5000 и 6000 мг/кг вызывает вялость, учащение дыхания, сужение глаз и кучкование. При введении в дозах 8000 и 10000 мг/кг наблюдали расслабление, кучкование животных и сужение глаз. Поведение животных приходило к норме через 3–4 ч. В последующие дни все животные были активны, подвижны, с нормальной координацией движений, стандартной реакцией на внешние раздражители, обычной частотой и глубиной дыхательных движений, нормальными консистенцией фекальных масс, частотой мочеиспускания и окраской мочи, с хорошим аппетитом и нормальным внешним видом. Гибели животных под действием пленки при однократном пероральном его введении от исследуемых доз не выявлено. Явлений раздражения кожных покровов в виде покраснения, шелушения, а также изменения шерстяного покрова не отмечено. Вычисление показателей острой токсичности из-за отсутствия погибших мышей оказалось невозможным, что свидетельствует об отсутствии токсичности. Полученные результаты дают основание отнести пленку на основе коллагена, Na-КМЦ и меламина (7-КПМ-50) к V классу практически нетоксичных соединений, при пероральном введении мышам  $\text{LD}_{50}$  составила более 10000 мг/кг.



Рис. 1. Адгезионные свойства полученных пленок

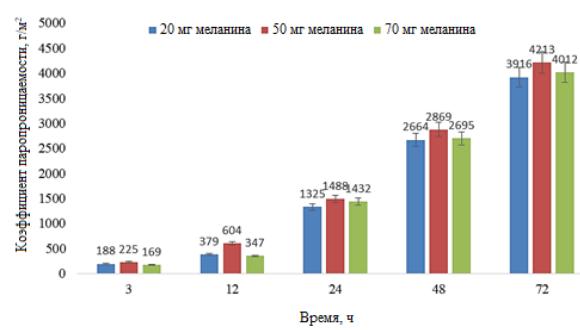


Рис. 2. Зависимость коэффициента паропроницаемости от количества меламина в составе пленок

Таблица 3. Показатели острой токсичности при пероральном введении образца пленки 7-КПМ-50, n=6

Образец	Вид животных / Путь введения	Дозы, мг/кг	ЛД <sub>50</sub> -m+m, мг/кг
Пленка 7-КПМ-50	Мышь / перорально	5000	
		6000	
		8000	≥10000
		10000	

**Заключение**

В результате проведенных экспериментальных исследований установлен оптимальный состав пленки (7-КПМ-50): коллаген – 2 г, Na-КМЦ – 0.667 г, глицерин – 0.53 г, меланин – 50 мг, воды очищенной – до 100.0 г, который обладает наибольшим временем растворения – 230 мин, обеспечивающим максимальную пролонгацию эффекта, оптимальными адгезивными свойствами с силой адгезии  $2536 \text{ H} \times 10^{-3}$ . Установлено, что время растворения пленок увеличивалось с повышением содержания Na-КМЦ и не зависело от содержания меланина. Изучено влияние стерилизующей дозы на эластичность и время растворения в воде пленок в процессе стерилизации. Установлено, что при стерилизации в дозе 15 кГр все образцы стерильны. При определении острой токсичности пленки при пероральном введении мышам в дозах 5000, 6000, 8000, 10000 мг/кг в виде 20% водного раствора симптомов острого отравления у всех экспериментальных животных не обнаружено, летальность отсутствовала (ЛД<sub>50</sub> более 10000 мг/кг, V класс практически нетоксичных соединений).

**Финансирование**

Данная работа финансировалась за счет средств бюджета Института биоорганической химии имени А.С. Садыкова. Никаких дополнительных грантов на проведение или руководство данным конкретным исследованием получено не было.

**Соблюдение этических стандартов**

Содержание животных в виварии и проведение экспериментов соответствовали этическим нормам «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных», разработанных и утвержденных МЗ СССР (1977 г.), принципам Хельсинской декларации (2000 г.), протокол № 5 от 23 августа 2024 года.

**Конфликт интересов**

Авторы данной работы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

**Открытый доступ**

Эта статья распространяется на условиях международной лицензии Creative Commons Attribution 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), которая разрешает неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии, что вы дадите соответствующие ссылки на автора(ов) и источник и предоставите ссылку на Лицензию Creative Commons и укажете, были ли внесены изменения.

**Список литературы**

1. Ананьев В.Н. Нанотехнологическая матрица механизма действия и доставки лекарственных препаратов в виде желатиновых пленок // Современные научно-исследовательские технологии. 2011. №5. С. 53–57.
2. Bahri-Najafi R., Tavakoli N., Senemar M., Peikanpour M. Glibenclamide slow release mucoadhesive buccal film // Research in Pharmaceutical Sciences. 2014. Vol. 9, no. 3. Pp. 213–223.
3. Воронова М.И., Лебедева Т.Н., Суворов О.В., Захаров А.Г. Свойства пленок нанокристаллической целлюлозы с различным содержанием сульфатных групп // Химия растительного сырья. 2013. №2. С. 49–57.
4. Шестаков Н.В., Лосенкова С.О., Закалюкина Е.В., Степанова Э.Ф. Ассортимент и характеристики трансмукозальных лекарственных форм (ассортимент лекарственных пленок) // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017. №2. С. 96–101.
5. Государственная фармакопея Российской Федерации XIV издания. М., 2018. Т. 2.
6. Heljasvaara R., Aikio M., Ruotsalainen H., Pihlajaniemi T. Collagen XVIII in Tissue Homeostasis and Dysregulation – Lessons Learned from Model Organisms and Human Patients // Matrix Biol. 2017. Pp. 57–58.
7. Fidler A.L., Darris C.E., Chetyrkin S.V., Pedchenko V.K., Boudko S.P., Brown K.L., Gray Jerome W., Hudson J.K., Rokas A., Hudson B.G. Collagen IV and Basement Membrane at the Evolutionary Dawn of Metazoan Tissues // eLife. 2017. Vol. 6. e24176. <https://doi.org/10.7554/eLife.24176.001>.
8. Revert-Ros F., Ventura I., Prieto-Ruiz J.A., Hernandez-Andreu J.M., Revert F. The Versatility of Collagen in Pharmacology: Targeting Collagen, Targeting with Collagen // International Journal of Molecular Sciences. 2024. Vol. 25, no. 12. 6523. <https://doi.org/10.3390/ijms25126523>.

9. Ablinger M., Lettner T., Friedl N., Potocki H., Palmetzhofer T., Koller U., Illmer J., Liemberger B., Hainzl S., Klausegger A. et al. Personalized Development of Antisense Oligonucleotides for Exon Skipping Restores Type XVII Collagen Expression in Junctional Epidermolysis Bullosa // Int. J. Mol. Sci. 2021. Vol. 22. 3326. <https://doi.org/10.3390/ijms22073326>.
10. Новикова Л.С., Шорманов В.К., Беляева Г.В., Ахметзянова И.Н., Беляева Т.В. Коллаген в фармации и медицине // Фармация. 2011. №4. С. 52–56.
11. Gregori A., Pohleven J. Cultivation Techniques and Medicinal Properties of Pleurotus spp // Food Tech. Biotech. 2007. Vol. 45. Pp. 238–249.
12. Хабибрахманова В.Р., Рассабина А.Е., Хайруллина А.Ф., Минибаева Ф.В. Физико-химические характеристики и антиоксидантные свойства меланинов, выделенных из лишайника *Leptogium fufuraceum (harm.)* // Химия растительного сырья. 2022. №4. С. 115–125. <https://doi.org/10.14258/jcprm.20220411774>.
13. d'Ischia M., Manini P., Martins Z., Remusat L., O'D Alexander C.M., Puzzarini C., Barone V., Saladino R. Insoluble organic matter in chondrites: Archetypal melanin-like PAH-based multifunctionality at the origin of life // Phys. Life Rev. 2021. Vol. 37. Pp. 65–93. <https://doi.org/10.1016/j.plrev.2021.03.002>.
14. Mattoon E.R., Cordero R.J., Casadevall A. Fungal Melanins and Applications in Healthcare, Bioremediation and Industry // Journal of fungi. 2021. Vol. 7, no. 6. 488. <https://doi.org/10.3390/jof7060488>.
15. Singh S., Nimse S.B., Mathew D.E., Dhimmar A., Sahastrabudhe H., Gajjar A., Shinde P.B. Microbial melanin: Recent advances in biosynthesis, extraction, characterization, and applications // Biotechnol. Adv. 2021. Vol. 53. 107773. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2021.107773>.
16. Vahidzadeh E., Kalra A.P., Shankar K. Melanin-based electronics: From proton conductors to photovoltaics and beyond // Biosens. Bioelectron. 2018. Vol. 122. Pp. 127–139. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2018.09.026>.
17. Грачева Н.В., Желтобрюхов В.Ф. Меланины. Перспективы и проблемы использования в промышленности. Волгоград, 2019. 92 с.
18. Guo L., Li W., Gu Zh., Wang L., Guo L., Ma S., Li C., Sun J., Han B., Chang J. Recent Advances and Progress on Melanin: From Source to Application // Int. J. Mol. Sci. 2023. Vol. 24, no. 5. 4360. <https://doi.org/10.3390/ijms24054360>.
19. Radjabov O.I., Otajonov A.Y., Baratov K.R., Azimova L.B. Local hemostatic biomaterial based on native collagen // E3S Web of Conferences. 2023. Vol. 420. 09004. <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202342009004>.
20. Azimova L.B., Filatova A.V., Vypova N.L., Turaev A.S. Immunotropic activity and acute toxicity of melanin isolated from horse chestnut (*Aesculus hippocastanum* L.) seed coats // Pharm. Chem. Journal. 2024. Vol. 58, no. 6. Pp. 929–934. <https://doi.org/10.1007/s11094-024-03225-8>.
21. Ковязина Н.А. Изучение физико-химических свойств пленок лекарственных Секстафаг // Вестник ВГУ, Серия: Химия. Биология. Фармация. 2022. №1. С. 78–84.
22. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М., 2005. С. 41–53.
23. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. I. М., 2012. С. 16.
24. Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Острая пероральная токсичность – метод определения класса острой токсичности (OECD, Test №423: 2001, IDT). Минск, 2013.

Поступила в редакцию 23 января 2025 г.

После переработки 7 февраля 2025 г.

Принята к публикации 31 марта 2025 г.

*Azimova L.B.\*, Filatova A.V., Radjabov O.I., Otajonov A.Yu., Djurabaev D.T., Turaev A.S. OBTAINING AND STUDYING PHYSICAL AND CHEMICAL PROPERTIES OF FILMS BASED ON COLLAGEN AND MELANIN*

*Institute of Bioorganic Chemistry of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, st. Mirzo Ulugbeka, 83, Tashkent, 100125, Republic of Uzbekistan, luiza8181@mail.ru*

The article is devoted to the production and study of the physicochemical properties of films based on collagen, Na-CMC and melanin. Solutions of compositions based on collagen, Na-CMC and melanin were obtained. By determining the dynamic viscosity of 1% solutions at 25 °C, it was proven that at a collagen/Na-CMC mass ratio of 4/1 and 3/1, the native structure of collagen is preserved in the composition. Based on 1% polymer compositions, film samples containing 20, 50 and 70 mg of melanin were obtained. The resulting films are elastic light-brown plates with a smooth even surface 100–110 µm thick. It was found that with an increase in Na-CMC in the film composition, a sharp increase in the adhesive properties of the film samples was observed from 1729 to 2603 N × 10<sup>-3</sup>. At the same time, an increase in the amount of melanin in the film does not significantly affect its adhesive properties. To determine the level of bioresorbability of the film in the body, the time of their dissolution at a temperature of 37 °C was studied. It was found that the time of dissolution of the films increased with an increase in the content of Na-CMC and did not depend on the content of melanin. The effect of the sterilizing dose of radiation on the elasticity and time of dissolution in water of the films during sterilization was studied. The optimal composition of the film was established: collagen – 2 g, Na-CMC – 0.667 g, glycerin – 0.53 g, melanin – 50 mg, purified water to 100 g, which has the longest dissolution time – 230 min, ensuring maximum prolongation of the effect, optimal adhesive properties with an adhesion force of 2536 N × 10<sup>-3</sup>. When determining the acute toxicity of the film, when administered orally to mice in doses of 5000, 6000, 8000, 10000 mg/kg in the form of a 20% aqueous solution, no symptoms of acute poisoning were detected in any experimental animals, and there was no lethality (LD<sub>50</sub> over 10000 mg/kg, class V of practically non-toxic compounds).

**Keywords:** melanin, collagen, Na-CMC, composition, film.

**For citing:** Azimova L.B., Filatova A.V., Radjabov O.I., Otajonov A.Yu., Djurabaev D.T., Turaev A.S. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2025, no. 4, pp. 101–109. (in Russ.). <https://doi.org/10.14258/jcprm.20250416825>.

## References

- Anan'yev V.N. *Sovremennyye naukoyomkiye tekhnologii*, 2011, no. 5, pp. 53–57. (in Russ.).
- Bahri-Najafi R., Tavakoli N., Senemar M., Peikanpour M. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 2014, vol. 9, no. 3, pp. 213–223.
- Voronova M.I., Lebedeva T.N., Suvorov O.V., Zakharov A.G. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, 2013, no. 2, pp. 49–57. (in Russ.).
- Shestakov N.V., Losenkova S.O., Zakalyukina Ye.V., Stepanova E.F. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv*, 2017, no. 2, pp. 96–101. (in Russ.).
- Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii XIV izdaniya*. [State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XIV edition]. Moscow, 2018, vol. 2. (in Russ.).
- Heljasvaara R., Aikio M., Ruotsalainen H., Pihlajaniemi T. *Matrix Biol.*, 2017, pp. 57–58.
- Fidler A.L., Darris C.E., Chetyrkin S.V., Pedchenko V.K., Boudko S.P., Brown K.L., Gray Jerome W., Hudson J.K., Rokas A., Hudson B.G. *eLife*, 2017, vol. 6, e24176. <https://doi.org/10.7554/eLife.24176.001>.
- Revert-Ros F., Ventura I., Prieto-Ruiz J.A., Hernandez-Andreu J.M., Revert F. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, vol. 25, no. 12, 6523. <https://doi.org/10.3390/ijms25126523>.
- Ablinger M., Lettner T., Friedl N., Potocki H., Palmetzhofer T., Koller U., Illmer J., Liemberger B., Hainzl S., Klaußegger A. et al. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, vol. 22, 3326. <https://doi.org/10.3390/ijms22073326>.
- Novikova L.S., Shormanov V.K., Belyayeva G.V., Akhmetzyanova I.N., Belyayeva T.V. *Farmatsiya*, 2011, no. 4, pp. 52–56. (in Russ.).
- Gregori A., Pohleven J. *Food Tech. Biotech.*, 2007, vol. 45, pp. 238–249.
- Khabibrakhmanova V.R., Rassabina A.Ye., Khayrullina A.F., Minibayeva F.V. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, 2022, no. 4, pp. 115–125. <https://doi.org/10.14258/jcprm.20220411774>. (in Russ.).
- d'Ischia M., Manini P., Martins Z., Remusat L., O'D Alexander C.M., Puzzarini C., Barone V., Saladino R. *Phys. Life Rev.*, 2021, vol. 37, pp. 65–93. <https://doi.org/10.1016/j.plrev.2021.03.002>.
- Mattoon E.R., Cordero R.J., Casadevall A. *Journal of fungi*, 2021, vol. 7, no. 6, 488. <https://doi.org/10.3390/jof7060488>.
- Singh S., Nimse S.B., Mathew D.E., Dhimmar A., Sahastrabudhe H., Gajjar A., Shinde P.B. *Biotechnol. Adv.*, 2021, vol. 53, 107773. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2021.107773>.
- Vahidzadeh E., Kalra A.P., Shankar K. *Biosens. Bioelectron.*, 2018, vol. 122, pp. 127–139. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2018.09.026>.
- Gracheva N.V., Zheltobryukhov V.F. *Melaniny. Perspektivy i problemy ispol'zovaniya v promyshlennosti*. [Melanins. Prospects and problems of use in industry]. Volgograd, 2019, 92 p. (in Russ.).
- Guo L., Li W., Gu Zh., Wang L., Guo L., Ma S., Li C., Sun J., Han B., Chang J. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, vol. 24, no. 5, 4360. <https://doi.org/10.3390/ijms24054360>.
- Radjabov O.I., Otajonov A.Y., Baratov K.R., Azimova L.B. *E3S Web of Conferences*, 2023, vol. 420, 09004. <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202342009004>.

\* Corresponding author.

20. Azimova L.B., Filatova A.V., Vypova N.L., Turaev A.S. *Pharm. Chem. Journal*, 2024, vol. 58, no. 6, pp. 929–934. <https://doi.org/10.1007/s11094-024-03225-8>.
21. Kovayzina N.A. *Vestnik VGU, Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya*, 2022, no. 1, pp. 78–84. (in Russ.).
22. Khabriyev R.U. *Rukovodstvo po eksperimental'nomu (doklinicheskому) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv*. [Guide to experimental (preclinical) study of new pharmacological substances]. Moscow, 2005, pp. 41–53. (in Russ.).
23. Mironov A.N. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovanii lekarstvennykh sredstv. Ch. I.* [Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Part I]. Moscow, 2012, p. 16. (in Russ.).
24. *Metody ispytaniya po vozdeystviyu khimicheskoy produktii na organizm cheloveka. Ostraya peroral'naya toksichnost' – metod opredeleniya klassa ostroy toksichnosti (OECD, Test №423: 2001, IDT)*. [Test methods for the effects of chemical products on the human body. Acute oral toxicity – method for determining the acute toxicity class (OECD, Test No. 423: 2001, IDT)]. Minsk, 2013. (in Russ.).

*Received January 23, 2025*

*Revised February 7, 2025*

*Accepted March 31, 2025*

#### **Сведения об авторах**

*Азимова Луиза Бахтияровна* – младший научный сотрудник, luiza8181@mail.ru  
*Филатова Альбина Васильевна* – доктор технических наук, ведущий научный сотрудник, albfil@mail.ru  
*Раджабов Отабек Исакандарович* – PhD, старший научный сотрудник, ximik\_07@mail.ru  
*Отажонов Абдулахат Йулдашевич* – PhD, старший научный сотрудник, atadzhanov.47@mail.ru  
*Джурабаев Джалол Тургунбаевич* – PhD, старший научный сотрудник, djalol77@mail.ru  
*Тураев Аббасхан Сабирханович* – доктор химических наук, академик, директор, abbaskhan@mail.ru

#### **Information about authors**

*Azimova Luiza Bakhtiyarovna* – Junior Researcher, luiza8181@mail.ru  
*Filatova Albina Vasilevna* – Doctor of Technical Sciences, Leading Researcher, albfil@mail.ru  
*Radjabov Otabek Iskandarovich* – PhD, Senior Researcher, ximik\_07@mail.ru  
*Otajonov Abdulakhhat Yuldashevich* – PhD, Senior Researcher, atadzhanov.47@mail.ru  
*Djurabaev Djalol Turgunbaevich* – PhD, Senior Researcher, djalol77@mail.ru  
*Turaev Abbaskan Sabirkhanovich* – Doctor of Chemical Sciences, Academician, Director, abbaskhan@mail.ru