

УДК 577.1; 544.35
DOI 10.26456/vtchem2026.2.10

АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ ИНСУЛИНОВ РАЗНЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ

Н.А. Наронова, Н.Н. Катаева, К.Ю. Безматерных

*ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»,
Екатеринбург*

Инъекции инсулина являются краеугольным камнем заместительной терапии для пациентов с сахарным диабетом, требующей ежедневного применения. Данное исследование направлено на сравнительный анализ физико-химических свойств двух ультракоротких аналогов инсулина аспарт: оригинального препарата «НовоРапид» (Дания) и отечественного биоаналога «Аспарт Р» (Россия). Несмотря на заявленную идентичность состава вспомогательных веществ, препараты различных производителей могут демонстрировать отличия в терапевтическом эффекте. В ходе эксперимента готовили 10% (по объему) растворы инсулинов, далее методом спектрофотометрии определяли скорость диффузии компонентов лекарственного препарата через ватный диск и относительную липофильность в системе «раствор инсулина/оливковое масло». Установлено, что при идентичном качественном и количественном составе вспомогательных веществ оба лекарственных препарата демонстрируют близкие, но не идентичные физико-химические профили. Величина светопропускания при длине волны 340 нм для исходных 10% водных растворов составила 90% для «НовоРапида» и 87% для «Аспарта Р», что обусловлено разными размерами или количеством частиц в растворе. Выявлены существенные различия и в скорости диффузии: изменение величины светопропускания (ΔT) для «НовоРапида» составило 29,1%, а для «Аспарта Р» – только 3,4%. Аналогичная тенденция наблюдалась и при оценке липофильности ($\Delta T = 21,3\%$ и $1,9\%$, соответственно). Полученные данные свидетельствуют о более высокой диффузионной подвижности и липофильности препарата «НовоРапид», что может потенциально влиять на скорость всасывания и фармакокинетический профиль *in vivo*. Результаты подчеркивают необходимость углубленного физико-химического контроля биоаналогов для прогнозирования их терапевтической эквивалентности.

Ключевые слова: *инсулин, сахарный диабет, НовоРапид, Аспарт Р, биоаналоги, спектрофотометрия, диффузия, липофильность.*

Сахарный диабет (СД) в настоящее время рассматривается как одно из наиболее значимых хронических неинфекционных заболеваний, характеризующееся устойчивым ростом распространенности во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения, численность лиц, живущих с диабетом, продолжает неуклонно увеличиваться, что формирует существенную медико-социальную нагрузку на системы здравоохранения различных стран [4]. В Российской Федерации также отмечается рост распространенности как СД 2 типа, так и СД 1 типа [7, 8]. Особое значение имеет увеличение показателей первичной заболеваемости СД 1 типа среди детского населения, что подтверждается данными эпидемиологических исследований за период 2014-2023 гг. [5].

СД 1 типа представляет собой хроническое аутоиммунное заболевание, сопровождающееся разрушением β -клеток поджелудочной железы и развитием абсолютного дефицита инсулина. В связи с этим пациенты с данным заболеванием пожизненно нуждаются в заместительной инсулинотерапии [6]. Адекватность гликемического контроля, достигаемая при рационально подобранной терапии, напрямую связана с риском формирования поздних сосудистых осложнений – ретинопатии, нефропатии и нейропатии, определяющих степень инвалидизации и прогноз заболевания [9].

Инсулин – это гормон пептидной природы, образованный двумя полимерными цепями: А-цепь построена из 21 аминокислоты, В-цепь – из 30 аминокислотных остатков. Развитие инсулинотерапии прошло этапы применения препаратов животного происхождения, последующего внедрения генно-инженерных человеческих инсулинов и создания их структурных аналогов [10]. Введение точечных аминокислотных замен позволило модифицировать межмолекулярные взаимодействия и изменить кинетику ассоциации молекул инсулина в растворе. Так, замена пролина в положении В28 на аспарагиновую кислоту в молекуле инсулина аспарт снижает склонность к самодимеризации и образованию стабильных гексамеров, что приводит к увеличению доли мономерной формы и ускоренному всасыванию после подкожного введения [1]. Эти свойства обеспечивают более быстрый и физиологичный постпрандиальный профиль по сравнению с человеческим инсулином короткого действия.

Несмотря на идентичность заявленной аминокислотной последовательности активного вещества, препараты одной фармакологической группы могут отличаться по физико-химическим характеристикам готовой лекарственной формы. На равновесие между мономерными, димерными и гексамерными формами инсулина в растворе влияют состав буферной системы, рН, ионная сила среды, а

также наличие стабилизирующих вспомогательных веществ [1]. Параметры молекулярной агрегации, зарядового состояния и относительной липофильности определяют диффузионную подвижность молекул и являются важными детерминантами фармакокинетического поведения препарата, включая скорость абсорбции и время достижения максимальной концентрации [10].

В условиях развития отечественной фармацевтической индустрии и реализации политики импортозамещения особую актуальность приобретает разработка биоаналогов инсулина аспарт, в частности препарата «Аспарт Р». Референтным препаратом для него является «НовоРапид» (Дания) [2, 3]. При этом сопоставимость терапевтического действия биоаналога во многом определяется соответствием его физико-химических характеристик профилю оригинального лекарственного средства. Даже незначительные различия в коллоидной стабильности, степени агрегации и молекулярной подвижности могут потенциально отражаться на фармакокинетическом действии препарата.

Цель исследования – провести сравнительный анализ ключевых физико-химических свойств препаратов «НовоРапид» и «Аспарт Р» для выявления потенциальных различий, которые могут иметь значение для прогнозирования их фармакокинетического поведения *in vivo*.

Материал и методы

В работе исследовали два лекарственных препарата, содержащих в качестве действующего вещества инсулин аспарт: ЛП1 – оригинальный препарат «НовоРапид®» (производитель Novo Nordisk A/S, Дания) и ЛП2 – отечественный биоаналог «Росинсулин® Аспарт Р» (производитель ООО «Завод Медсинтез», Россия). Для измерений готовили 10% (объёмная доля) водные растворы лекарственных препаратов.

Диффузионную способность лекарственных препаратов изучали по изменению светопропускания водных растворов после прохождения через ватный диск (простейшая модель рыхлой соединительнотканной основы подкожной клетчатки). В мерный цилиндр вместимостью 50,0 мл помещали 20,0 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Поверхность раствора накрывали ватным диском и сверху добавляли 20,0 мл 10% водного раствора исследуемого лекарственного препарата. Систему оставляли на 30 минут при комнатной температуре, затем отбирали пробу раствора, находившуюся над ватным диском, и измеряли величину светопропускания. Скорость диффузии определяли по изменению величины светопропускания, рассчитываемую как разность между исходной величиной светопропускания 10% раствора и величиной светопропускания водного раствора после диффузии.

Липофильность лекарственных препаратов оценивали по распределению в двухфазной системе «раствор лекарственного препарата – оливковое масло». В пробирку вносили 5,0 мл 10% раствора лекарственного препарата и наслаивали 5,0 мл оливкового масла. Смесь интенсивно перемешивали стеклянной палочкой в течение 1 минуты и оставляли на 30 минут для разделения фаз. После отстаивания отбирали нижнюю (водную) фазу и измеряли величину светопропускания. Относительную липофильность считали по изменению светопропускания водной фазы по сравнению с исходным раствором.

Светопропускание (Т, %) растворов измеряли на фотометре фотоэлектрическом «КФК-3-01» (ОАО «ЗОМЗ», Россия) при длине волны 340 нм. Регистрацию значений проводили в кварцевых кюветах с толщиной поглощающего слоя 10 мм. Все эксперименты проводили в трехкратной повторности. В работе представлены средние арифметические значения светопропускания.

Результаты и обсуждение

На первом этапе работы был проведён сравнительный анализ составов вспомогательных веществ в ЛП1 и ЛП2 согласно официальным инструкциям по медицинскому применению [9, 10]. Установлено, что качественный состав вспомогательных компонентов (глицерол, фенол, метакрезол, цинка хлорид, натрия гидрофосфата дигидрат, натрия гидроксид, кислота хлористоводородная, вода для инъекций) в обоих лекарственных препаратах идентичен. Несмотря на это, лекарственные препараты производятся с использованием различных штаммов-продуцентов: ЛП1 – на основе *Saccharomyces cerevisiae*, ЛП2 – на основе *Pichia pastoris*, что потенциально может влиять на микроструктуру активного вещества и физико-химические свойства.

Методом спектрофотометрии в диапазоне длин волн 200 – 900 нм определили величину светопропускания 10% растворов исследуемых лекарственных препаратов. Общий характер спектров поглощения для исследуемых лекарственных препаратов оказался сходным, однако при длине волны 340 нм наблюдались различия: светопропускание ЛП1 составило 90%, а ЛП2 – 87%. Более низкое светопропускание ЛП2 может быть обусловлено наличием в растворе большего количества мелких частиц (возможно, агрегатов молекул инсулина или микрон неоднородностей), которые рассеивают свет. Это различие, хотя и незначительное, может указывать на отличающийся характер молекулярной ассоциации в растворах исследуемых лекарственных препаратов.

Диффузионная способность является важной характеристикой, определяющей скорость всасывания лекарственного вещества в месте

инъекции. Результаты эксперимента по оценки диффузионной способности исследуемых лекарственных препаратов представлены на рис. 1.

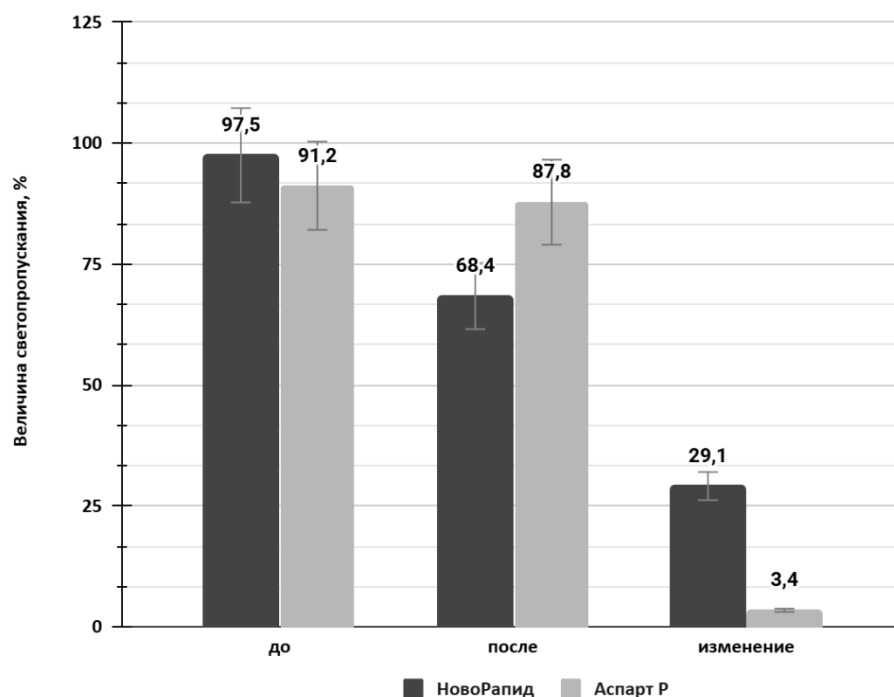


Рис 1. Изменение величины светопропускания водных растворов исследуемых лекарственных препаратов до и после процесса диффузии

Величины светопропускания 10% растворов исследуемых лекарственных препаратов составили 97,5% и 91,2 для ЛП1 и ЛП2, соответственно. После процесса диффузии активных частиц действующего вещества (инсулина) через модель полупроницаемой мембраны величина светопропускания водных растворов понизилась и составила 68,4% и 87,8% ЛП1 и ЛП2, соответственно (см. рис. 1). Таким образом, изменение величины светопропускания для ЛП1 в 8,56 раза превышает значение для ЛП2 (29,1% против 3,4%). Это свидетельствует о значительно более высокой скорости диффузии молекул оригинального лекарственного препарата через ватный диск. Поскольку диффузия является одним из ключевых механизмов, обеспечивающих проникновение лекарственных веществ в ткани, можно предположить, что ЛП1 будет быстрее всасываться из подкожной клетчатки, что соответствует профилю ультракороткого действия. Более низкая

диффузионная подвижность ЛП2 может быть связана с образованием более крупных молекулярных агрегатов или димеров, которые медленнее проникают через преграду.

Липофильность определяет способность вещества проникать через липидные мембраны и во многом влияет на фармакокинетику. Результаты оценки распределения исследуемых лекарственных препаратов в модельной системе «раствор – оливковое масло» приведены в рисунке 2.

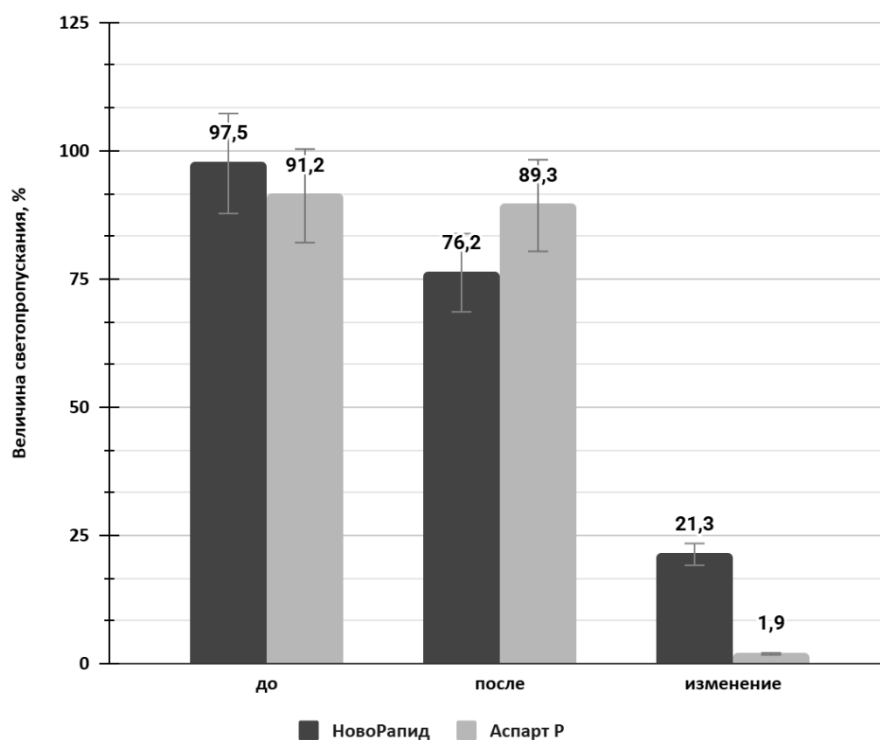


Рис. 2. Изменение величины светопропускания водных растворов исследуемых лекарственных препаратов до и после контакта с маслом

Установлено, что после контакта с оливковым маслом светопропускание водной фазы ЛП1 снизилось на 21,3%, тогда как для ЛП2 снижение составило всего 1,9%. Это указывает на то, что значительная часть молекул ЛП1 перешло в масляную фазу, тогда как ЛП2 остался преимущественно в водной фазе. Следовательно, липофильность оригинального препарата выше. Более высокая липофильность ЛП1 может способствовать более быстрому прохождению через эндотелий капилляров и взаимодействию с рецепторами на клетках-мишенях.

Полученные данные свидетельствуют о том, что, несмотря на идентичность качественного состава вспомогательных веществ и заявленной аминокислотной последовательности, исследуемые лекарственные препараты демонстрируют некоторые различные физико-химические характеристики. ЛП1 обладает более высокой диффузионной подвижностью и липофильностью, что, согласно современным представлениям, должно обеспечивать более быстрое всасывание и более раннее наступление пика действия после подкожного введения [7]. Выявленные различия, вероятно, связаны с особенностями технологии производства, включая используемый штамм-продуцент, условия очистки и формирования готовой лекарственной формы, что может влиять на конформационную стабильность молекулы и склонность к агрегации.

Таким образом, с точки зрения физико-химических свойств, ЛП1 имеет преимущества перед ЛП2, что может отражаться на его фармакокинетическом профиле и, как следствие, на эффективности контроля постпрандиальной гликемии. Полученные результаты подчёркивают необходимость углублённого физико-химического контроля биоаналогов на этапе их разработки и пострегистрационного мониторинга для обеспечения терапевтической эквивалентности. Понимание выявленных недостатков ЛП2 может быть использовано для совершенствования технологии производства инсулина с целью повышения биоэквивалентности ЛП1.

Заключение

На основании проведённого сравнительного исследования установлено, что лекарственные препараты «НовоРапид» и «Аспарт Р» характеризуются сходной качественной структурой, однако демонстрируют количественные различия по ряду ключевых физико-химических параметров. Выявлены различия в величинах светопропускании водных растворов, диффузионной подвижности в модельной барьерной системе и относительной липофильности в двухфазной системе «водный раствор/масло». Оригинальный препарат «НовоРапид» продемонстрировал более высокие значения светопропускания, большую величину изменения оптических характеристик при диффузии (ΔT) и более выраженное распределение в липофильной фазе по сравнению с препаратом «Аспарт Р». Полученные данные могут косвенно свидетельствовать о меньшей степени молекулярной агрегации и большей подвижности молекулярных форм оригинального препарата в растворе.

Поскольку скорость подкожного всасывания инсулина во многом определяется его физико-химическими характеристиками, выявленные

различия потенциально могут отражаться на особенностях фармакокинетического профиля *in vivo*. В то же время установленные отличия не позволяют делать однозначные выводы о клинической эквивалентности препаратов без проведения полноценных фармакокинетических и фармакодинамических исследований. Таким образом, физико-химический анализ готовых лекарственных форм является важным этапом сравнительной оценки оригинального препарата и биоаналога. Полученные результаты подчёркивают необходимость комплексного подхода к подтверждению терапевтической эквивалентности, включающего как лабораторные, так и клинические методы исследования.

Список литературы

1. Баирамашвили Д.И. Генноинженерный инсулин человека: успехи и перспективы // Российский химический журнал. 2005. Т. 49. № 1. С. 34-45. <https://cyberleninka.ru/article/n/gennoinzhenernyy-insulin-cheloveka-uspehi-i-perspektivy>
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата НовоРapid ФлексПен. URL: <https://files.dev.lsgotar.ru/public/IO7tvTKoOf3lm2YbgIIL5g.pdf> (дата обращения: 09.11.2025).
3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Росинсулин Аспарт Р. URL: https://www.rosinsulin.ru/wp-content/uploads/2024/09/instrukciya_po_primeneniyu_rosinsulin_aspart_r.pdf (дата обращения: 10.11.2025).
4. Калининская А.А., Рыбаков И.А., Васильев М.Д., Бальзамова Л.А. Анализ заболеваемости сахарным диабетом в Российской Федерации и профилактика утрат трудоспособности пациентов. // Менеджер здравоохранения. - 2025. - №8. - С. 109-117. DOI: 10.21045/1811-0185-2025-8-109-117
5. Кантемирова М.А., Анциферов М.Б., Демидов Н.А., Калашникова М.Ф. Фармакоэпидемиологический анализ инсулинотерапии сахарного диабета 1 типа (по данным Московского сегмента федерального регистра сахарного диабета) // Сахарный диабет. 2023. Т. 26. № 5. С. 427-438. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM12962>
6. Кураева Т.Л., Андрианова Е.А., Титович Е.В., Емельянов А.О. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению сахарного диабета 1-го типа у детей и подростков // Проблемы эндокринологии. 2013. Т. 59. № 6. С. 57-71. <https://cyberleninka.ru/article/n/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii-po-diagnostike-i-lecheniyu-saharnogo-diabeta-1-go-tipa-u-detey-i-podrostkov>
7. Лаптев Д.Н., Безлепкина О.Б., Шешко Е.Л., Александрова Г.А., Чумакова О.В., Крестовская Н.М., Кулаев А.Ш., Петеркова В.А. Основные эпидемиологические показатели сахарного диабета 1 типа у детей в

- Российской Федерации за 2014-2023 годы // Проблемы эндокринологии. - 2024. - №5 том 70. - С. 76-82. DOI:10.14341/probl13515
8. Таранушенко Т.Е., Проскурина М.В. Современный взгляд на вопросы эпидемиологии и манифестации сахарного диабета 1 типа в педиатрии // Докор.Ру. - 2024. - №3 том 23. - С. 55-60. DOI: 10.31550/1727-2378-2024-23-3-55-61
9. Харисьянова Э.А., Харисьянов В.И. Заболеваемость населения по основным классам болезней в регионах Российской Федерации // Уфимский гуманитарный научный форум. - 2024. - №4. - С. 449-460. DOI 10.47309/2713-2358-2024-4-449-460
10. Veikko Dr., Koivisto A. Аналоги инсулина // Сахарный диабет. 1999. № 4. С. 29-33.
https://www.elibrary.ru/download/elibrary_19395981_36230904.pdf

Об авторах:

НАРОНОВА Наталия Анатольевна – кандидат педагогических наук, доцент кафедры общей химии Уральского государственного медицинского университета (620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3). E-mail: edinstvennaya@inbox.ru, ORCID: 0000-0001-9422-896X, SPIN-код: 8291-9645, РИНЦ AuthorID: 184226.

КАТАЕВА Наталья Николаевна – кандидат химических наук, доцент, доцент кафедры общей химии Уральского государственного медицинского университета (620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3). E-mail: kataeva.nn@mail.ru, ORCID: 0000-0002-2847-8810, SPIN-код: 5105-9731, РИНЦ AuthorID: 148882.

БЕЗМАТЕРНЫХ Кира Юрьевна – студентка 2 курса института педиатрии и репродуктивной медицины Уральского государственного медицинского университета (620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3). E-mail: kirabez2006@gmail.com, ORCID: 0009-0001-6890-4044.

ANALYSIS OF SOME PHYSICOCHEMICAL INDICATORS OF INSULINS AQUEOUS SOLUTIONS DIFFERENT MANUFACTURERS

N.A. Naronova, N.N. Kataeva, K.Y. Bezmaternykh

Ural State Medical University, Yekaterinburg

Insulin injections are the cornerstone of replacement therapy for patients with diabetes, requiring daily administration. This study aims to compare the physicochemical properties of two ultra-short-acting insulin aspart analogs: the original NovoRapid (Denmark) and the domestic biosimilar Aspart R (Russia). Despite the claimed identical composition of excipients, these products from different manufacturers may exhibit differences in therapeutic effect. The experimental evaluation included determination of light transmittance of 10% solutions by spectrophotometry, assessment of diffusion rate through a cotton disk, and evaluation of relative lipophilicity in an “insulin solution - olive oil” system. It was established that despite an identical qualitative composition of excipients, both drugs demonstrate similar but not identical physicochemical profiles. Light transmittance at a wavelength of 340 nm was 90% for NovoRapid and 87% for Aspart R, which may indicate differences in particle size or degree of molecular aggregation in solution. Significant differences in diffusion rate were observed: the change in light transmittance (ΔT) for NovoRapid was 29.1%, whereas for Aspart R it was only 3.4%. A similar trend was identified in the lipophilicity assessment ($\Delta T = 21.3\%$ and 2.0% , respectively). The obtained data suggest higher diffusion mobility and greater lipophilicity of NovoRapid, which may potentially influence its absorption rate and pharmacokinetic profile in vivo. The results emphasize the necessity of in-depth physicochemical evaluation of biosimilars to predict their therapeutic equivalence.

Keywords: *insulin, diabetes mellitus, NovoRapid, Aspart R, biosimilars, physicochemical properties, spectrophotometry, diffusion, lipophilicity.*

Дата поступления в редакцию: 03.03.2026.
Дата принятия в печать: 06.03.2026.