

УДК 61+615.1

Контроль качества наноразмерного препарата инсулина на основе собственного радиотеплового излучения

Назаров Александр Андреевич ¹	s.naz@bk.ru ORCID: 0009-0006-9816-3300
Петров Глеб Владимирович ^{1(*)}	petrov_gv@pfur.ru ORCID: 0009-0004-1123-7393
Леденев Олег Владимирович ^{2,3}	ya@olegledenev.ru ORCID: 0009-0008-6772-1298
Колдина Алёна Михайловна ¹	koldina_am@pfur.ru ORCID: 0000-0001-8362-2363
Сыроешкин Антон Владимирович ¹	syroeshkin-av@rudn.ru ORCID: 0000-0003-3279-7520

¹ Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва, Россия

² Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ, Москва, Россия

³ МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Аннотация. Разработан неинвазивный метод контроля качества инсулина глулизина с использованием собственного радиотеплового излучения, основанным на формировании квазиплазменных участков на поверхности наноструктур. Нагревание до 37 °С активирует стабильную эмиссию $9,5 \pm 0,5$ мкВт/м², позволяя различать образцы с различными физико-химическими свойствами. Метод позволяет различать препараты, подвергшиеся разным стресс-условиям хранения (температурное и УФ-воздействие), демонстрируя снижение интенсивности излучения. Полученные результаты подтверждают возможность проведения неразрушающего анализа инсулиновых препаратов без вскрытия упаковки.

Ключевые слова: инсулин, диабет, радиотепловое излучение, контроль качества, неинвазивный анализ

Quality control of nanoscale insulin pharmaceutical based on intrinsic radiothermal emission

Nazarov Aleksandr Andreevich¹

s.naz@bk.ru
ORCID: 0009-0006-9816-3300

Petrov Gleb Vladimirovich¹

petrov_gv@pfur.ru
ORCID: 0009-0004-1123-7393

Ledenev Oleg Vladimirovich^{2,3}

ya@olegledenev.ru
ORCID: 0009-0008-6772-1298

Koldina Alena Mikhailovna^{1(*)}

koldina_am@pfur.ru
ORCID: 0000-0001-8362-2363

Syroeshkin Anton Vladimirovich¹

syroeshkin-av@rudn.ru
ORCID: 0000-0003-3279-7520

¹ RUDN University, Moscow, Russia

² National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ Lomonosov MSU, Moscow, Russia

Abstract. A noninvasive method for quality control of insulin glulisine applying intrinsic radiothermal emission based on the formation of quasi-plasma regions on the surface of nanostructures has been developed. Heating to 37°C activates stable emission of $9.5 \pm 0.5 \mu\text{W}/\text{m}^2$, allowing the samples with different physicochemical properties to be distinguished. The method makes it possible to distinguish between drugs that have been subjected to different storage stress conditions (temperature and UV irradiation), demonstrating a decrease in emission intensity. The results confirm the possibility of non-destructive analysis of insulin pharmaceuticals without opening the primary package.

Keywords: insulin, diabetes, radiothermal emission, quality control, noninvasive analysis

Введение. Инсулин — это ключевой препарат для лечения диабета I и II типа [1]. Современные фармацевтически активные формы инсулина различаются по структуре (мономер, димер, гексамер) и соответствующей им фармакокинетики. Конфигурация зависит от наличия вспомогательных веществ (например, солей цинка) или модификации молекулы по остаткам аминокислот (например, инсулин глулизин) [2].

Существующие методы контроля качества (электрофорез, ВЭЖХ, масс-спектрометрия) требуют разрушения образца и обязательной пробоподготовки. Цель данной работы — разработка неинвазивного подхода, позволяющего оценивать качество инсулиновых препаратов без вскрытия упаковки.

Методы и материалы; результаты. Для исследования использовали рекомбинантный инсулин глулизин надлежащего и ненадлежащего качества (просроченный более 6 месяцев). Препараты хранили при температуре $+2-8^\circ\text{C}$ до вскрытия упаковки, до $+25^\circ\text{C}$ после вскрытия.

Размерные характеристики получали методом динамического светорассеяния (DLS) с помощью Zetasizer Nano ZSP (Malvern Instruments, Малверн, Великобритания) для образцов, приготовленных на высокоомной воде ($18,2 \text{ МОм} \cdot \text{см}$).

Радиотепловое излучение измеряли детектором TES-92 (TES Electrical Electronic Corp., Тайбэй, Тайвань) с анизотропным датчиком. Активацию эмиссии образцов проводили нагреванием до 37 °C с помощью термостата с элементами Пельтье (МК200-2, Hangzhou Allsheng Instruments Co. Ltd., China) и облучением при длине волны 412 нм, с мощностью светодиодов 50 МВт/см² (CreeLED, Дарем, Северная Каролина, США). Фоновые значения 1,0 мкВт/м² контролировали перед каждым из 7 измерений.

Влияние стресс-факторов на пробы с концентрацией 1,75 мг/мл оценивали для следующих образцов:

- нативный образец;
- нагретый до 100 °C в течение 30 мин;
- замороженный при –18 °C, в течение 24 ч;
- УФ-облученный при 365 нм в течение 1 ч (NV-Med, Россия);
- препарат ненадлежащего срока годности.

Собственная радиотепловая эмиссия нанопрепаратов представляет собой физико-химический феномен, позволяющий разрабатывать неинвазивные методы контроля качества лекарственных средств [3, 4]. Данное явление обусловлено формированием сверхвысоких градиентов электрического потенциала ($>10^5$ В/см) на поверхности наноструктур сложной формы, таких как мономер инсулина с размером 1–4 нм [5], что приводит к возникновению плазмоподобных структур, излучающих в миллиметровом диапазоне.

Для экспресс-контроля качества инсулина глулизина применили две методики активации радиотеплового излучения. Нагревание до 37 °C повышало плотность потока до $9,5 \pm 0,5$ мкВт/м² (против $5,3 \pm 0,4$ мкВт/м² у контрольных образцов), тогда как облучение видимым светом (412 нм) не показало значимого эффекта.

Метод радиотепловой детекции позволил выявить различия между инсулином надлежащего ($d = 4$ нм, мономодальное распределение по результатам DLS) и истекшего срока годности ($d_1 = 38$; $d_2 = 955$ нм, бимодальное). Активный препарат показал эмиссию в 9 раз выше исходной ($9,4 \pm 0,5$ мкВт/м²), тогда как просроченный — лишь в 3 раза ($2,8 \pm 0,3$ мкВт/м²).

Белковые препараты, включая инсулин, требуют строгих температурных условий хранения. Отклонения приводят к потере активности: перегрев или замораживание вызывают агрегацию инсулина, а УФ-облучение — молекулярное расщепление.

Исследование инсулина глулизина (1,75 мг/мл) после стресс-воздействий показало, что нагревание (100 °C, 1 ч) и замораживание (–18 °C, 24 ч) полностью подавляли радиотепловую эмиссию. В то время как УФ-облучение в течение 1 часа снижало эмиссию в 3 раза. Анализ распределения по размерам выявил агрегацию: $d = 38$ нм (при нагревании) и $d = 190$ нм (при замораживании), тогда как образец, облученный УФ-светом сохранял исходный размер частиц до 5 нм.

Заключение. Исследование радиотепловой эмиссии показало эффективность для неинвазивного контроля качества инсулина глулизина. Нагрев

до 37 °С обеспечил максимальную эмиссию $9,5 \pm 0,5 \text{ } \mu\text{W}/\text{m}^2$, в 2 раза превышающую при активации светом. Метод выявил трехкратное снижение эмиссии у просроченных образцов и дифференцировал образцы по воздействию стресс-факторов: полное подавление эмиссии после нагревания или заморозки и трехкратное снижение после УФ-облучения. Метод перспективен для комплексного контроля качества инсулиновых препаратов без вскрытия упаковки.

Публикация выполнена в рамках проекта Системы грантовой поддержки научных проектов РУДН № 033323-2-000.

Список источников

- [1] Powers A.C. Type 1 diabetes mellitus: much progress, many opportunities. *Journal of Clinical Investigation*, 2021, vol. 131 (8), e142242. <https://doi.org/10.1172/JCI142242>
- [2] Cox S.A. Insulin glulisine: A human insulin analog. *Drugs of Today*, 2005, vol. 41 (7), pp. 433–440. <https://doi.org/10.1358/dot.2005.41.7.904726>
- [3] Syroeshkin A.V., Petrov G.V., Taranov V.V., Pleteneva T.V., Koldina A.M., Gaydashev I.A., et al. Radiothermal Emission of Nanoparticles with a Complex Shape as a Tool for the Quality Control of Pharmaceuticals Containing Biologically Active Nanoparticles. *Pharmaceutics*, 2023, vol. 15 (3), art. no. 966. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030966>
- [4] Petrov G.V., Koldina A.M., Ledenev O.V., Tumasov V.N., Nazarov A.A., Syroeshkin A.V. Nanoparticles and Nanomaterials: A Review from the Standpoint of Pharmacy and Medicine. *Pharmaceutics*, 2025, vol. 17 (5), 655. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17050655>
- [5] Casamayou-Boucau Y., Ryder A.G. Quantitative analysis of weakly bound insulin oligomers in solution using polarized multidimensional fluorescence spectroscopy. *Analytica Chimica Acta*, 2020, vol. 1138, pp. 18–29. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2020.09.007>