

انسولین: از داروی صدساله تا آنالوگ‌های جدید و بازار ایران

• محدثه ساسانی

داروساز و دستیار تخصصی اقتصاد و مدیریت دارو

بیش از یک قرن از کشف انسولین می‌گذرد؛ مولکولی که دیابت را به یک بیماری مزمن قابل مدیریت تبدیل کرد و در فهرست داروهای اساسی سازمان جهانی بهداشت^۱ جای داد(۱). انسولین، هم یک داروی ۱۰۰ ساله و حیاتی است و هم به‌طور همزمان، در خط مقدم نوآوری‌های بیوتکنولوژی قرار دارد. در عصری که دسته‌های دارویی جدیدتر مانند آگونیست‌های GLP-۱ و مهارکننده‌های SGLT-۲، تیتراهای اصلی کنگره‌های دیابت را به خود اختصاص داده‌اند، بازار انسولین همچنان به‌عنوان یک اکوسیستم استراتژیک، پر رقابت و سرشار از نوآوری باقی مانده است.

•

بازار جهانی انسولین برای دهه‌ها عملاً یک «انحصار چندجانبه»^۲ بوده و با شرکت‌های بزرگ Eli Lilly، Novo Nordisk و Sanofi تامین شده است. نقطه عطف و تغییر اساسی در این نقشه بازار، با انقضای پتنت‌های کلیدی، به‌ویژه انسولین گلارژین (Lantus) به‌عنوان پرفروش‌ترین انسولین پایه جهان، رقم خورد. این امر، بازیگرانی جدید را وارد عرصه کرد و سبب کاهش قیمت برندهای اصلی در سراسر جهان شد(۲).

بازار دارویی ایران میزبان طیفی کامل از انسولین‌ها، از اشکال قدیمی‌تر تا آنالوگ‌ها و ترکیبات جدید است. مولکول‌های اصلی موجود در فهرست دارویی کشور عبارتند از:

- INSULIN ASPART
- INSULIN BIPHASIC ISOPHANE
- INSULIN BIPHASIC LISPRO ۷۵/۲۵

^۱ World Health Organization

^۲ Oligopoly

- INSULIN DEGLUDEC / INSULIN ASPART
- INSULIN DETEMIR
- INSULIN GLARGINE
- INSULIN GLARGINE / LIXISENATIDE
- INSULIN GLULISINE
- INSULIN ISOPHANE
- INSULIN LISPRO
- INSULIN REGULAR

از منظر فارماکولوژیک، اثربخشی این مولکول‌ها در توانایی آن‌ها برای «تقلید از پانکراس» سنجیده می‌شود:

۱. انسولین‌های بازال (پایه): هدف این گروه پوشش ۲۴ ساعته و بدون پیک است. در حالی که نسل‌های قدیمی‌تر مانند INSULIN ISOPHANE، ریسک هایپوگلیسمی شبانه را افزایش می‌دادند، آنالوگ‌های نسل اول مانند GLARGINE و DETEMIR با ارائه پروفایل فارماکوکینتیک طولانی‌تر، این ریسک را به طرزی چشم‌افساکاهش دادند (۳).

۲. انسولین‌های بولوس (غذایی): این نوع انسولین‌ها مانند REGULAR به دلیل نیاز به تزریق ۳۰ تا ۶۰ دقیقه قبل از غذا، جای خود را به آنالوگ‌های سریع‌اثر ASPART، GLULISINE، LISPRO داد. این آنالوگ‌ها با شروع اثر تقریباً آنی (۲۰-۱۰ دقیقه)، به بیماران اجازه تزریق همزمان با غذا را داده و کنترلی بسیار بهتر بر پیک قند پس از غذا اعمال می‌کنند (۴).

۳. انسولین‌های ترکیبی: نسل جدید ترکیبات، اثربخشی سینرژیک را هدف قرار داده است. محصول INSULIN DEGLUDEC ASPART یک آنالوگ فوق طولانی‌اثر و یک آنالوگ سریع‌اثر را بدون تداخل فارماکوکینتیک در یک قلم ارائه می‌دهد (۴).

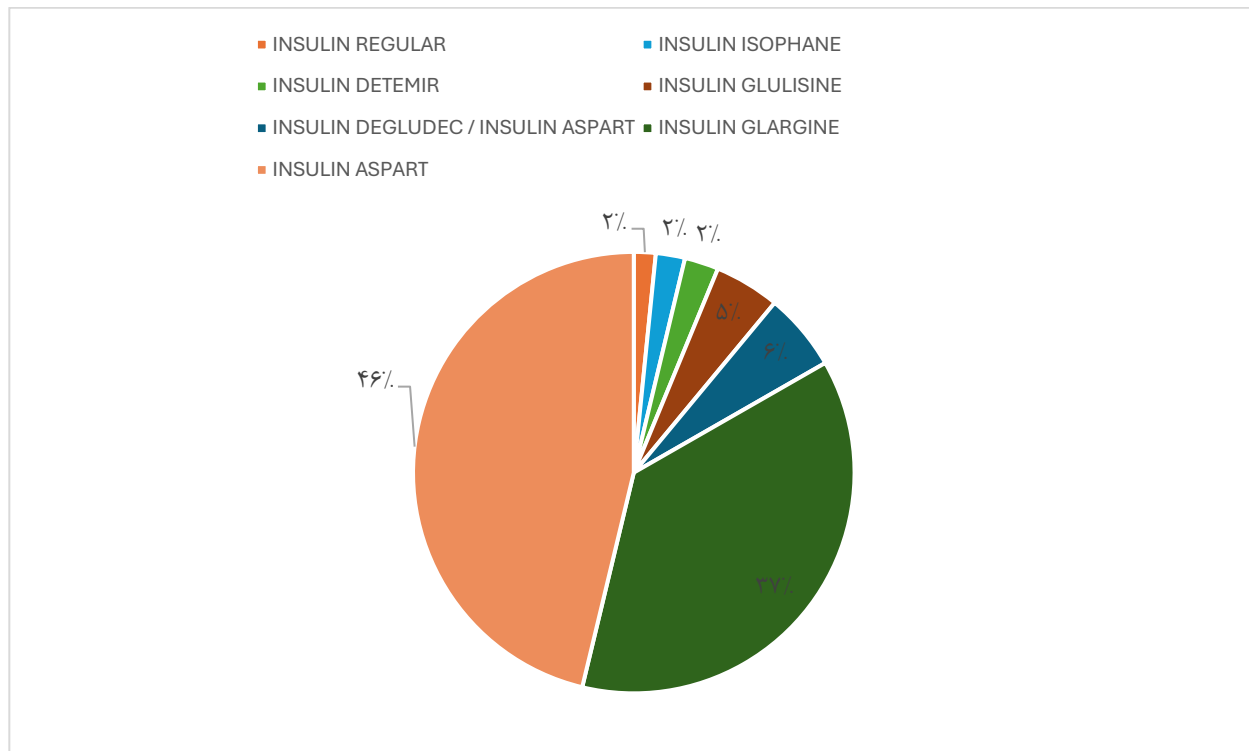
•

تحلیل سهم بازار ریالی در ایران

داده‌های بازار دارویی ایران^۳ نشان می‌دهد که ترجیحات بالینی و الگوهای مصرف به سمت آنالوگ‌های مدرن متمایل است. بر اساس نمودار ۱ از منظر «ارزش ریالی»، سهم بیشتر بازار به دو آنالوگ اصلی ASPART (انسولین بولوس سریع‌اثر) و GLARGINE (انسولین پایه طولانی‌اثر) اختصاص دارد. این دو مولکول به‌تنهایی بخشی عمده از ارزش بازار را تشکیل می‌دهند. نکته قابل توجه، جایگاه سوم DEGLUDEC (ترکیبی جدید) است که نشان‌دهنده پذیرش بالای فرمولاسیون‌های پیشرفته در بازار است. در مقابل، انسولین‌های انسانی قدیمی‌تر مانند INSULIN ISOPHANE و REGULAR سهم ارزشی بسیار کمتری را به خود اختصاص داده‌اند.

^۳ بر اساس آمارنامه رسمی کشور <https://publicbi.fda.gov.ir/>

نمودار ۱ سهم انواع انسولین‌ها در کشور بر اساس ارزش ریالی^۴

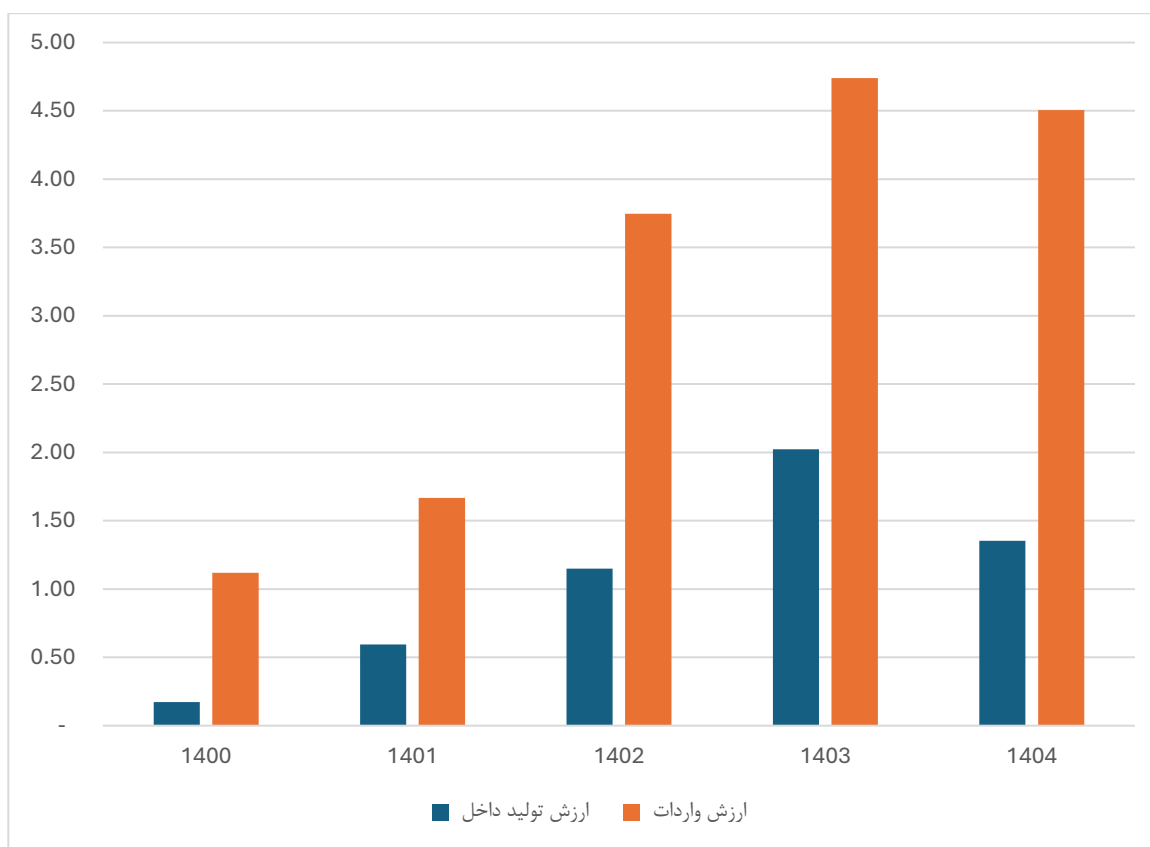


تحلیل داده‌های کلان بازار انسولین در ایران از سال ۱۴۰۰ تا نیمه اول ۱۴۰۴، نشان می‌دهد بازار انسولین کشور به واردات وابسته است. بر اساس نمودار ۲ در طول این دوره، سهم ارزشی واردات به طور مداوم بالای ۷۰ درصد باقی مانده است. برای مثال، در سال ۱۴۰۰، حدود ۸۷ درصد از ارزش بازار از طریق واردات تامین شده است. اگرچه سهم تولید داخل در سال‌های بعد، به‌ویژه در سال ۱۴۰۳ که به حدود ۳۰ درصد از ارزش بازار رسید، رشدی قابل توجه را تجربه کرد، اما این روند در نیمه اول ۱۴۰۴ مجدداً به حالت قبل بازگشته است. این نوسانات نشان می‌دهد که به‌رغم تلاش‌ها برای افزایش تولید داخلی و انتقال تکنولوژی، تامین پایدار این داروی استراتژیک همچنان یک چالش عمده و وابسته به منابع خارجی است.

^۴ مواردی که سهم زیر ۱ درصد داشتند در نمودار آورده نشده است.

همزمان، رشد کلی ارزش ریالی بازار نشان‌دهنده فشار ترکیبی تورم و افزایش تقاضا برای آنالوگ‌های گران‌قیمت‌تر است.

نمودار ۲: ارزش بازار انسولین کشور به تفکیک واردات و تولید داخل در سال‌های ۱۴۰۰ تا نیمه اول ۱۴۰۴ (همت)



اگرچه عمده بازار انسولین در انحصار اشکال دارویی تزریقی ویال و عمدتاً قلم‌های از پیش پر شده است، اما تحقیقات گسترده‌ای برای حذف تزریق روزانه در جریان است. با این حال، تاریخ این تحقیقات خالی از شکست‌های تجاری نیست. برجسته‌ترین نمونه، انسولین استنشاقی بود. اگرچه این محصول به دلیل پروفایل فارماکوکینتیک فوق سریع خود از نظر

تئوری جذاب بود، اما در عمل با موانع جدی شامل محدودیت در انعطاف‌پذیری دوزینگ، نیاز به پایش منظم عملکرد ریوی و هزینه بالا مواجه شد. با این وجود نمونه‌های محدودی از این شکل دارویی هنوز در بازار وجود دارند(۵). علاوه بر این انسولین خوراکی نیز با موانع بیولوژیک تقریباً غیرقابل عبور مواجه است. انسولین یک پپتید بزرگ است که به‌سرعت در دستگاه گوارش تخریب آنزیمی شده و جذب بسیار ضعیفی دارد. با وجود دهه‌ها تحقیق بر روی فناوری‌های نوین مانند نانو-انکپسولاسیون و بهبوددهنده‌های جذب، دستیابی به فراهمی زیستی پایدار و قابل پیش‌بینی یک چالش باقی مانده و منجر به شکست‌های متعدد در مراحل نهایی کارآزمایی بالینی شده است(۶).

بازار انسولین یک اکوسیستم پیچیده و پویا است؛ یک داروی ۱۰۰ ساله که همچنان در لبه علم بیوتکنولوژی قرار دارد. بازار ایران آینه‌ای از این پویایی جهانی است. از یک سو، تقاضای بالینی به وضوح به سمت آنالوگ‌های جدید و گران‌قیمت‌تر حرکت کرده است. از سوی دیگر، این ترجیح، وابستگی استراتژیک و ارزی شدیدی به واردات ایجاد کرده که به‌رغم رشد تولید داخل، همچنان مشخصه اصلی بازار است.

منابع:

۱. Rosenfeld L. Insulin: discovery and controversy. Clin Chem. ۲۰۰۲ Dec;۴۸(۱۲):۲۲۷۰-۸۸. PMID: ۱۲۴۴۶۴۹۲.
۲. Matli MC, Wilson AB, Rappsilber LM, Sheffield FP, Farlow ML, Johnson JL. The First Interchangeable Biosimilar Insulin: Insulin Glargine-yfgn. J Diabetes Sci Technol. ۲۰۲۳ Mar;۱۷(۲):۴۹۰-۴۹۴. doi:

10,1177/19322968211077011. Epub 2021 Dec 31. PMID: 34971330; PMCID: PMC10012380.

3. Korsatko S, Deller S, Mader JK, Glettler K, Koehler G, Treiber G, Urschitz M, Wolf M, Hastrup H, Søndergaard F, Haahr H, Pieber TR. Ultra-long pharmacokinetic properties of insulin degludec are comparable in elderly subjects and younger adults with type 1 diabetes mellitus. *Drugs Aging*. 2014 Jan;31(1):47-53. doi: 10.1007/s4266-013-0138-0. PMID: 24273719; PMCID: PMC3880476.
4. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med*. 2005 Jan 13;352(2):174-83. doi: 10.1056/NEJMr050832. PMID: 15647080.
5. Nuffer W, Trujillo JM, Ellis SL. Technosphere insulin (Afrezza): a new, inhaled prandial insulin. *Ann Pharmacother*. 2010 Jan;44(1):99-106. doi: 10.1177/1076228009350478. Epub 2010 Oct 13. PMID: 20313271.
6. Wang J, Wang Z, Yu J, Kahkoska AR, Buse JB, Gu Z. Glucose-Responsive Insulin and Delivery Systems: Innovation and Translation. *Adv Mater*. 2020 Apr;32(13):e1902004. doi: 10.1002/adma.201902004. Epub 2019 Aug 18. PMID: 31423770; PMCID: PMC6141789.