

胰島素製劑的現況

陳勝碧

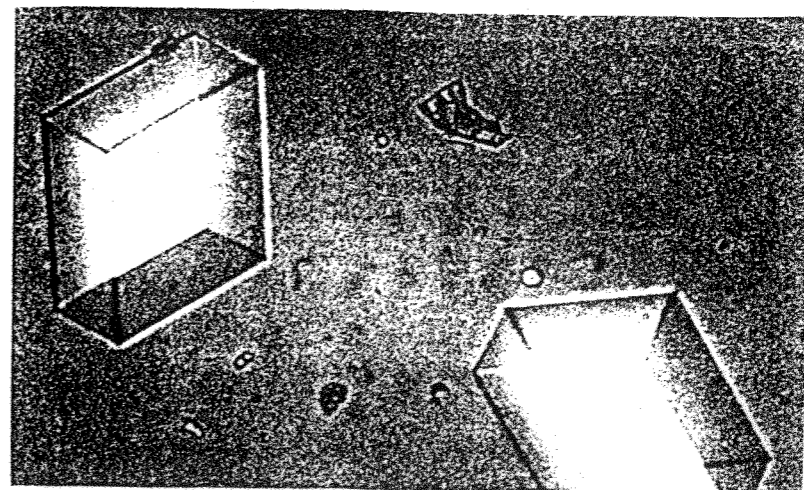
I. 胰島素的發現與精製

胰島素在第一類型（胰島素依賴型）糖尿病的治療上是一個唯一的治療劑。因為這一類型之糖尿病病人的胰島β細胞已無法正常生產胰島素，其血糖的控制必須全賴注射胰島素來維持。

胰島素在1921年為Banting及Best二位所發現，而且次年這二位由不含蛋白分解酵素的小鯨魚胰臟，成功抽取粗抽物用於臨床，顯現其明顯的功能，而奠定了它在糖尿病治療上的重要地位，因而引起大家的注意有了更進一步的研究與發展。其後第三年，1925年Albel及Geiling首次得到胰島素的結晶，但不論如何，這種結晶化的胰島素在臨床應用上還是存在着很多缺點，尤其過敏反應，胰島素抗拒性（insulin resistance），脂質萎縮（lipatrophy）等不良作用依然存在。為了除掉這些不良作用，在1940年代後期，以再三的再結晶方式以獲得更純的胰島素（8~10次再結晶）這樣，雖在過敏性反應有了明顯改善，但實際上，這些不良作用仍然存在。所以，精製技術需要有更進一步的改進外，動物種差的因素也列入考慮。目前用為胰島素抽取來源的胰臟，以豬或牛者居多，其中尤其認為由豬胰臟所抽取之胰島素最接近人

類之胰島素，因而較受臨床所喜用。

因分析方法的進步，在1966年Mirsky及kawamura以disc electrophoresis證明市場上所謂“精製”的胰島素結晶（如圖一）中，還含有許多不明成分的不純物質（如圖二）。在1968年，Steiner從結晶胰島素中，以gel filtration及ion-exchange chromatography分離出pro-insulin（約含2%）。在這個實驗中，他首先以gel filtration chromatography把結晶型胰島素分成三個peaks（如圖三，分別稱之為a、b及c成分），a成分含大量的蛋白質（分子量約12000），b成分主要為pro-insulin，c成分則含胰島素之外尚含胰島素之衍生物及其他物質（分子量約6000）。由以上的發現，結晶胰島素一直具有immunogenicity的理由就很容易理解了。在實驗上也確實證明了這些雜質是immunogenicity的來源。所以，這幾十年來努力的結果，知道要除去胰島素在臨床上的副作用必須使用無雜質的胰島素，故才有所謂的single peak insulin的上市，但由圖三可知，所謂single peak並非單純成分，為了再減低這些副作用，市面上接着也有了所謂的mono-component insulin了。至此，胰島素的品質達到最高境界，帶來糖尿病人很大的福音。但



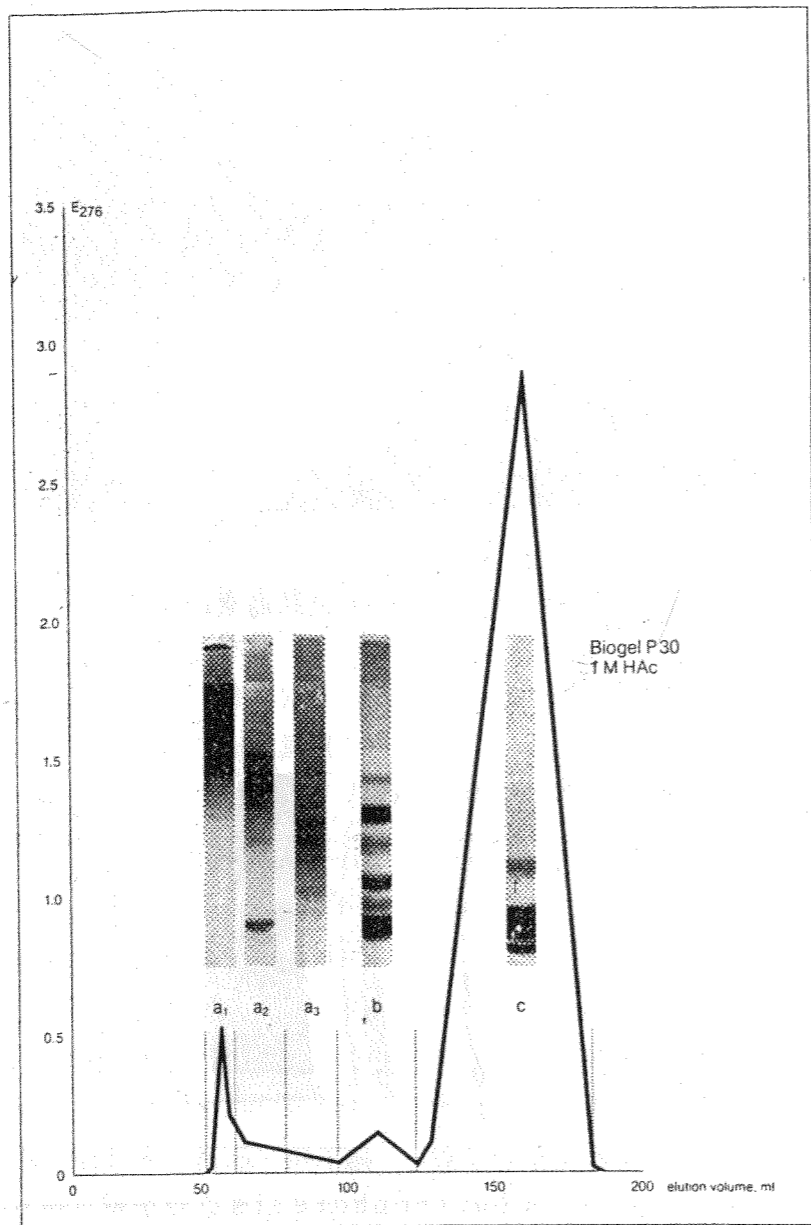
圖一 含2% Proinsulin之胰島素結晶



圖二 Disc electrophoresis之層析圖

一方面由於種差的因素，豬的胰島素到底和人的胰島素有所差別（在β-chain的第30個氨基酸不同），還是有immunogenicity存在，另一方面，生化科技的進步，市面上又出現了Semi-synthetic human insulin使immunogenicity減少到幾乎等於零（參閱圖4）。這種半合成的人類胰島素是由豬胰島素合成的，以酵素去掉β chain的第30個氨基酸alanine，再

接上threonine而成，故在價格上要比mono-component insulin（市價約700元）還高，所以物雖美價卻很高，非一般人所能負擔。其實從另一個角度看，以由動物胰臟抽取胰島素，再變成人類胰島素，在糖尿病人對胰島素之需求量增加的今天，這將供不應求，問題的嚴重是可預見。還好遺傳工程（基因重組）技術帶給病人普遍使用人類胰島素的新希望



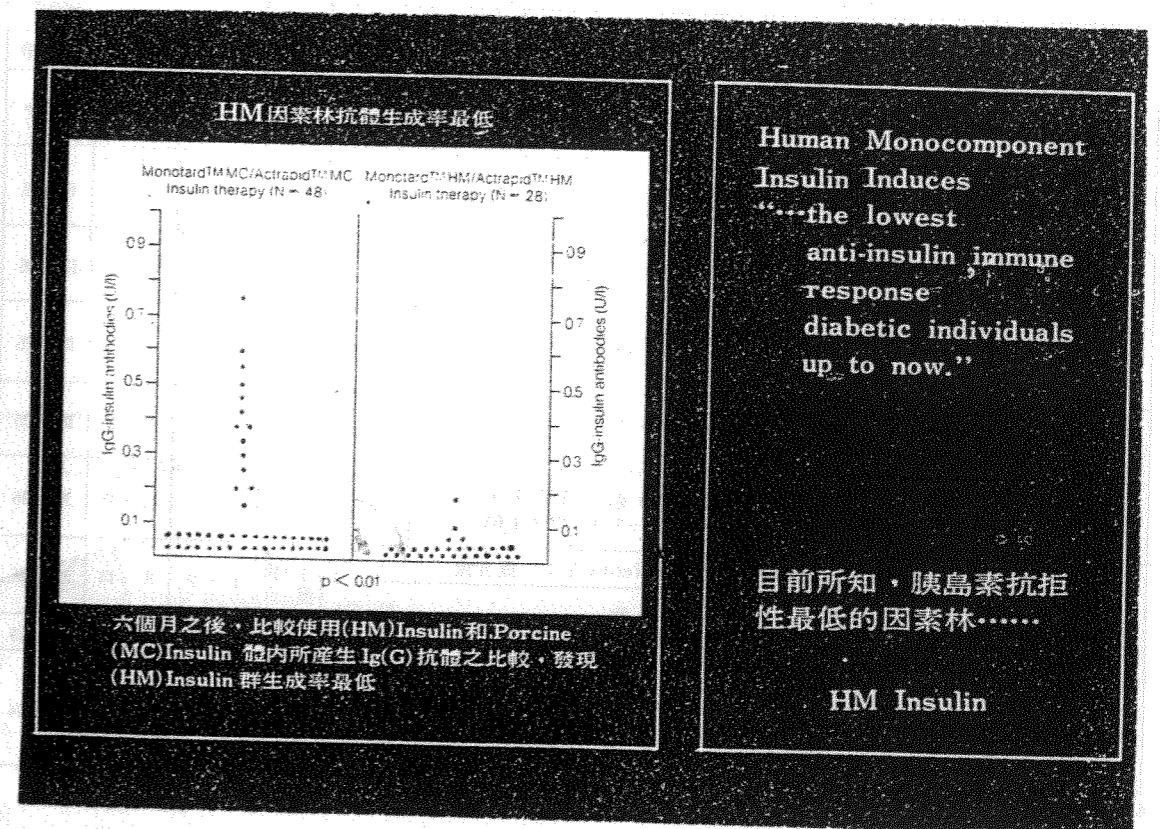
圖三 Gel filtration 之層析圖
圖中各 peak 上有 disc electrophoresis 層析圖

，遺傳工程專家改造 E. Coli 使它生產人類胰島素，並且也已上市，聽說年底將可進口，到時將可用到便宜的人類胰島素，每針約只 300 元，物不但美，價可能還會更廉，因為胰島素的來源不需再靠動物胰臟，只需不斷繁殖 E. Coli 就行。

II. 胰島素製劑的現況

在臨床治療上的需要，胰島素分成快速作用型，中等速度型及遲緩速度型等三大類製劑。早在 1935 年丹麥的 Hagedorn 已因需要發明在製劑中加 Protamine 及緩衝液，做成中性中

圖四 單一成分之豬胰島素和人胰島素在體內產生抗體之比較



等速度之製劑，稱 neutral protamine Hagedorn insulin (簡稱 NPH insulin)。在此之同時，Scott 也證明鋅離子也能延緩胰島素的作用時間，其後才有 lente 系統的胰島素製劑，此類製劑和 NPH 胰島素製劑的不同點是它們不用 Protamine 而用鋅離子來達到作用時間

Protamine (或 globin) 的存在下達到時間控制的目的。

表一是胰島素製劑的組成及作用時間比較表，表二是市場上胰島素製劑依作用速度分類之分類表。從表一可看出快速作用型的 Actrapid 及 Regular 胰島素和別種製劑不同的是在其含

表一 胰島素製劑之成分及作用時間

劑	製劑							作用時間			
	添加蛋白	Zn 含量 #	結晶型	緩衝劑 pH	防腐劑	等張劑	動物	發現	最大	持續	
單劑	Actrapid I.	無	0.01-0.02	溶液	醋酸鈉 7.2	對羥基苯甲酸甲酯	NaCl	豬	0.5-1	3-6	5-7
	Regular I.	無	0.07	溶液	2.5-3.5	cresol phenol	甘油	牛豬	0.5-1	3-6	6-8
	Semilente I.	無	0.20-0.30	無晶 < 2μ	醋酸鈉 7.1-7.4	對羥基苯甲酸甲酯	NaCl	豬	1-2	4-8	12-16
	NPH I.	Protamine 4-5	0.02-0.04	結晶 0.16-0.4μ	磷酸鈉 7.0-7.4	cresol phenol	甘油	牛* 豬	1-2	4-5	18-26
	Protamine zinc I.	Protamine 10-15	0.2-0.3	無晶	磷酸鈉 7.0-7.4	cresol phenol	甘油	牛豬	3-5	8-12	18-36
	Ultralente I.	無	0.20-0.30	結晶 10-40μ	醋酸鈉 7.1-7.4	對羥基苯甲酸甲酯	NaCl	牛*	3-5	12-18	30-36
合劑	Lente I.	Semilente I., Ultralente 3:7 混合液						牛, 豬混合	1-2	8-14	22-26
	Monotard I.	無	0.20-0.30	結晶, 無晶	醋酸鈉 7.1-7.4		NaCl	豬	1-2	4-5	18-24
	Rapitard I.	Actrapid I., Bovine Crystal II 混合						牛, 豬混合	0.5-1	3-12	12-24

#mg/100u Δγ/u *高度精製時只用豬

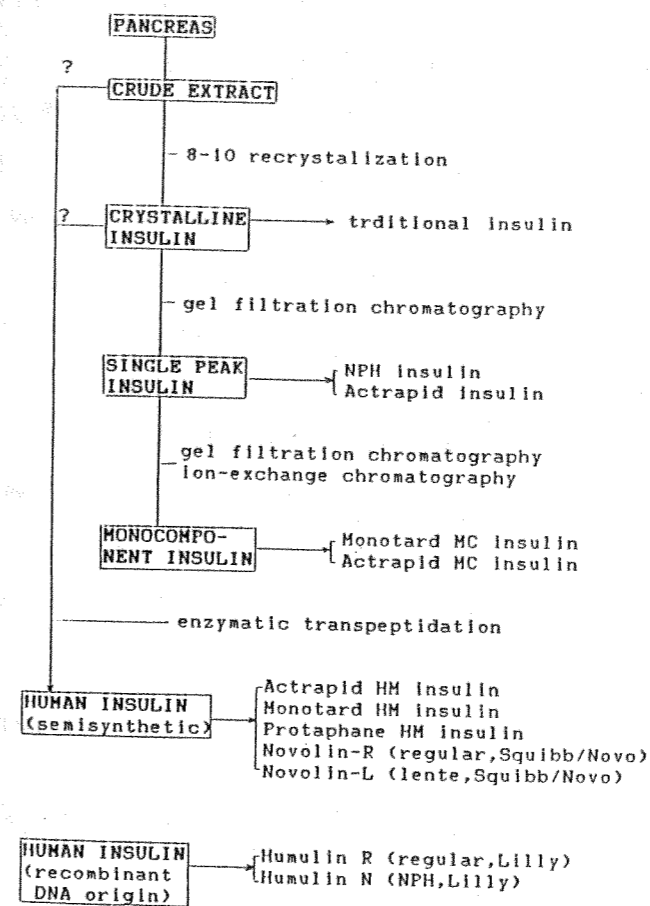
鋅量低並且不含蛋白質，製劑呈澄清溶液可 I V 給藥；而 lente 系之製劑則有大量鋅離子且不含蛋白質，這種製劑的外觀呈混濁乳液；同時也可看出製劑中胰島素結晶愈大，遲緩作用愈明顯。表一也告訴我們這些胰島素主要是來自豬或牛的胰島。

由表一和表二上所列製劑名稱，無法知道各製劑間的品質差異，特以表三說明。表三上標出精製過程，在各精製階段有其對應純度的胰島素製劑，在此表所示，有 MC 標誌者為品質最優雜質最少；但表下端的人類胰島素更適合臨床使用。

表二 Classification of Insulin Preparations According to Duration

Type of Action	Preparation	PH	Appearance	Duration
Short-acting Insulin	Regular I.	2.5-3.5	clear	6-8
	Actrapid I.	7.2	clear	5-7
	Semilente I. (Prompt Zn I.)	7.1-7.4	cloudy	12-16
	Velosulin (purified I., Nordisk)			
	Iletin I I. (Lilly)			
	Iletin II I. (purified I., Lilly)			
Intermediate-acting Insulin	NPH I. (Protaphane or Isophane I.)	7.0-7.4	cloudy	18-26
	Lente I.	7.1-7.4	cloudy	22-26
	Insulatard I. (isophane I., Nordisk)			
	NPH Iletin I I. (Lilly)			
Prolonged-acting Insulin	Protamine-Zn-insulin (PZI)	7.0-7.4	cloudy	18-36
	Ultralente I. (Extended Zn Insulin)	7.1-7.4	cloudy	30-36
Biphasic Insulin	Lente I. (Semilente-Ultralente, 3:7)	7.1-7.4	cloudy	22-26
	Monotard I.	7.1-7.4	cloudy	18-24
	Rapitard I. (Actrapid-Bovine crystal II, 1:3)	7.2	cloudy	12-24
	Mixtard (Insulatard-Velosulin, 3:7; Nordisk)			

表三 Categorization of Insulins



撰文審稿：陳勝智教授