



醫療級聚麩胺酸 γ -PGA之開發及應用

Development and Application of Medical Grade γ -Polyglutamic Acid (γ -PGA)

味丹生物科技
(Vedan Biotechnology)

摘要/Abstract

聚麩胺酸(γ -PGA)是一種無毒、安全、環保、天然植物來源，且高生物分解性與高生物相容性的高分子原料，具有優良的吸水性及低致敏性，應用的範圍相當廣泛，涵蓋化妝品、食品及保健品、農業、水處理和醫療等。近年來在醫療器材的研究文獻指出， γ -PGA適合應用於醫材中，而且在不同類型的醫材產品中具有不同的優點。 γ -PGA可應用的醫材領域包含了傷口敷料、皮下填充劑、骨關節潤滑液、骨醫材及眼科產品。味丹生技已成功升級 γ -PGA生產製程為醫療等級，並且順利取得美國FDA Master File登錄號。此外，通過與西班牙的雙邊合作，成功將 γ -PGA應用於眼科醫療器材，目前合作進行到最後一個里程碑—獲得CE Mark歐盟認證。除了國際合作外，在與工研院的合作下，味丹生技研究團隊也研發出隱形眼鏡相關醫療產品配方。在不久的將來，味丹生技將堅定不移地更進一步拓展和開發 γ -PGA相關的水膠材料，以拓寬醫學、醫材的應用和發展。

γ -PGA is a non-toxic, safe, biodegradable, biocompatible, eco-friendly, natural and plant-based biopolymer material. γ -PGA possesses unique properties in absorption, antimicrobial without inducing allergy enabled in a wide spectrum of applications, including cosmetics, food and health supplements, agriculture, water treatment and medical field. Research literature on medical devices in recent years illustrates that γ -PGA has various advantages in different forms in addition to its current characteristics that can be applied in medical fields. Amongst medical industries, recent years have shown γ -PGA has been advanced and researched in the context of medical devices including wound dressings, dermal fillers, joint pain injections, orthopedic devices and ophthalmic devices to enrich medical device industries. Vedan Biotechnology has successfully upgraded quality γ -PGA to medical grade, and successfully obtained the US FDA master file registration number. In addition γ -PGA has been applied and reached out in ophthalmic industries, through bilateral collaboration with Spain, that has γ -PGA reached out the last milestone with CE Mark, despite of international collaboration, with local co-operative effort with ITRI, Vedan Biotechnology research team has also developed contact lens-related product formula to enter ophthalmic realm. In near future, Vedan Biotechnology will steadfast to further expand and develop γ -PGA-related hydrogel material to broaden applications and developments of medical disciplines.

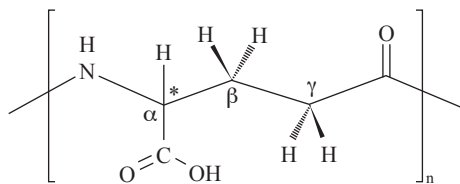


關鍵字/Keywords

聚麩胺酸(γ -Polyglutamic Acid; γ -PGA)、醫療級 γ -PGA (Medical Grade γ -PGA)、聚麩胺酸水膠(γ -PGA Hydrogel)

聚麩胺酸(γ -Polyglutamic Acid; γ -PGA)是一種在納豆(Natto)的黏絲(Mucos)中發現的主要高分子成分，約占黏絲的50%~60%。納豆是由黃豆發酵而來，在日本當作食品已經有上千年的歷史。 γ -PGA是一種無毒、安全、環保、天然植物來源，並且具有高度生物分解性及生物相容性的成分⁽¹⁻²⁾。 γ -PGA的單體是麩胺酸(Glutamic Acid)，由麩胺酸 α 位置的胺基(-NH₂)與 γ 位置的羧基(-COOH)，脫去一分子的水(H₂O)聚合而成⁽³⁾，如圖一。味丹集團在2003年完成 γ -PGA製程開發，以枯草桿菌(納豆菌，*Bacillus subtilis*)和非基改食品級原料發酵而成⁽⁴⁾，並同時完成安全性試驗，且開始大量生產；2004年至2013年陸續開發 γ -PGA於化妝品、農業、食品級保健食品領域的應用。

γ -PGA的應用領域相當廣泛，涵蓋化妝品、食品及保健品、農業、水處理和醫療領域等。在化妝品應用方面， γ -PGA具有極佳的保濕特性，在0.05%~0.1%的濃度下，甚至可超越玻尿酸的保濕效果(如表



▲圖一 γ -PGA結構式，麩胺酸為單體，脫去一分子水聚合而成

一)⁽⁵⁾，持續使用可增加皮膚彈性，以及增加皮膚中天然保濕因子含量⁽⁶⁾。在食品應用方面，添加 γ -PGA可幫助鈣質及礦物質吸收⁽⁷⁾，在烘焙食品中可改善質地及維持風味、防止變形及增加保存期限。在保健品中添加則可幫助改善骨質疏鬆症，增加鈣質的吸收。在農業應用方面， γ -PGA可當作植物增加營養素吸收的成分⁽⁸⁾，基於 γ -PGA強力的保水性，可幫助土壤保水不易散失水分，另外可阻止磷酸根、硫酸根、草酸根與金屬離子結合產生沉澱，使得作物能吸收更多微量元素。在水處理部分， γ -PGA可以當作金屬離子吸收劑或螯合劑，吸附或螯合重金屬離子後產生沉澱，以除去重金屬汙染⁽⁹⁾；抑或當作水質絮凝劑，吸附水中雜質以淨化水質⁽¹⁰⁾。

近年來有許多 γ -PGA在生醫領域的應用研究，例如醫療器材、藥物載體⁽¹¹⁾、基因載體⁽¹²⁾及疫苗佐劑⁽¹³⁾等，都有不少相關文獻。在醫療器材部分，整體而言， γ -PGA具有高生物相容性的特點，但在不同的醫材產品中也發現不同的應用特性。例如，在傷口敷料中有高吸液性及抗菌性⁽¹⁴⁻¹⁵⁾，在皮下填充劑中則是持久性、不易被分解性⁽¹⁶⁻¹⁷⁾，另有研究指出 γ -PGA能抑制玻尿酸水解酶⁽¹⁸⁻¹⁹⁾，增加玻尿酸在體內的存留時間；在骨關節潤滑液中則是潤滑性⁽²⁰⁾，骨醫材中發現可幫助磷灰石成核及協助鈣離

▼表一 γ -PGA、透明質酸及膠原蛋白對皮膚的各項功能比較⁽⁵⁾

項目	γ -PGA	玻尿酸	膠原蛋白
來源	非動物性(納豆發酵菌)	動物性(雞冠)、鏈球菌	動物性(豬、牛或羊)
組成分子	胺基酸單體	雙醣類衍生物	三胺基酸
抗菌性	↗	→	↘
增進皮膚彈性	↗	↗	→
增進皮膚天然保濕能力	↗	↘	↘
親水性基團	強	中	弱
維持皮膚健康pH	佳	良	良
pH、熱穩定性	佳	佳	較差
成膜後觸感	乾爽、細緻、平滑	微黏著	微黏著
皮膚表面水分流失(TEWL)	↘	→	→
總結	最優良	優良	優良

註：↗增加性能；↘減低性能；→性能不變

子在患部累積⁽²¹⁾；在眼科產品中則具有保濕性、抗蛋白沉積和抗菌性⁽²²⁾等。

有鑑於此，味丹生技於2018年規劃擴大 γ -PGA醫材的應用，提升 γ -PGA為醫療級原料並應用於醫療器材中。於2019年因工研院介紹，開始與西班牙生物科技公司合作進行眼部醫材產品開發，並成功申請經濟部技術處國際創新研發合作補助計畫。2021年順利升級產線，成功開發為醫療級(Medical Grade) γ -PGA，並達到總生菌數 ≤ 100 CFU/g及細菌內毒素 ≤ 0.5 EU/mg的規格(參考依據為歐洲藥典中玻尿酸規範，代號EP1472)，基本規格如表二。

醫療級 γ -PGA通過生物相容性測試(表三)，並申請且成功取得美國FDA Master File的MAF登錄號，此份MAF可提供未來使用醫療級 γ -PGA製作醫療器材的廠商，在申請美國IDEs (Investigational Device Exemptions)、PMAs (Premarket Approval Applications)或是510(k)s (Premarket

▼表二 醫療級 γ -PGA基本規格表

項目	醫療級規格
外觀	白至微黃色的流動性粉末
純度(以 γ -PGA Na ⁺ 計)	95%~105%(以乾重計)
pH	5.0~7.0
清澈度(OD 600)	≤ 0.05
重金屬	≤ 10 ppm
總生菌數	≤ 100 CFU/g
細菌內毒素	≤ 0.5 EU/mg

Notification Submissions)許可時，幫助其在FDA技術檔案審查時使用。

計畫期間，味丹生技與西班牙生技公司成功開發了眼科產品，並且完成規格驗證，動物試驗也達到預期的功效，後續將由其主導於西班牙進行臨床試驗，根據臨床試驗結果規劃申請歐盟產品認證CE Mark；另外，味丹生技也與工研院合作開發隱形眼鏡相關產品配方，未來將持續研發其他醫療器材產品，以符合相關市場需求。

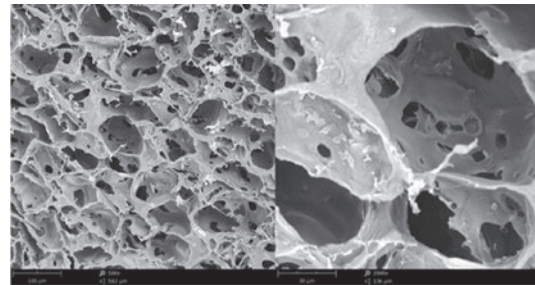
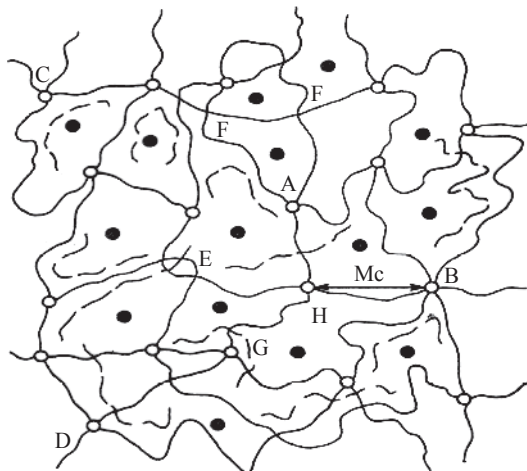
除此之外，味丹生技也積極開發新

▼表三 醫療級 γ -PGA生物相容性測試

測試項目	測試結果
細菌內毒素(Cytotoxicity) (ISO10993-5)	PASS
急性系統毒性(Acute Systemic Toxicity) (ISO10993-11)	PASS
皮膚敏感性(Skin Sensitization) (ISO10993-10)	PASS
眼睛刺激性(Ocular Irritation) (ISO10993-10)	PASS
致突變試驗(AMES)	PASS
皮內刺激性(Intracutaneous Reactivity) (ISO10993-23)	PASS
皮下植入(1週)(Subcutaneous Implantation (1 Week)) (ISO10993-6)	PASS

▼表四 不同架橋劑與製成的 γ -PGA水膠吸水倍率表⁽²³⁾

化學架橋劑	吸水倍率數(×)
Polyethylene Glycol Diglycidyl Ether	4,500
Glycerol Polyglycidyl Ether	4,600
Di-glycerol Polyglycidyl Ether	4,880
Polyglycerol Polyglycidyl Ether	4,950
Polyoxyethylene Sorbitol Poly-glycidyl Ether	4,750

▲圖三 凍乾的 γ -PGA水膠樣品的SEM照片⁽²⁵⁾
(左：500×，右：2,000×)

註：A代表四功能基架橋；B代表多功能基架橋；C及D為交鏈之終點；E代表交錯結構；F代表圈型結構；G代表未架橋之高分子結構；Mc代表二架橋點之間距；H代表架橋間之空間，可供流質；●為滲透之通路

▲圖二 水膠的格子式交叉網狀結構(Grit IPN)圖解⁽²⁴⁾，圖為典型的水膠(Hydrogel)結構圖

型 γ -PGA衍生物—聚麩胺酸水膠(γ -PGA Hydrogel)：將 γ -PGA以架橋劑(Crosslinker，表四⁽²³⁾)加以架橋，形成超高分子的水膠結構(圖二、圖三)⁽²⁴⁻²⁵⁾。架橋劑的選擇非常重要，一般原則是選用高化學反應性、低或無毒性的雙功能性水溶性架橋劑為宜，不同的架橋劑及不同的添加量會造成水膠的物化特徵不同，當然也適合開發不同的應用產品。味丹生技針對化妝品及醫療器材已開發出幾款不同特性的 γ -PGA水膠，目前正在規格驗證階段，未來也將申請不同的認證及登錄Master File，提供更多不同的原料選擇，並開拓醫學、醫材的應用。🔗

誌謝

特別感謝經濟部技術處之支持，讓味丹生技有機會與西班牙的生技公司一同執行國際創新合作補助計畫，開發醫療級 γ -PGA在醫療器材的應用；同時感謝成功大學黃玲惠老師在計畫過程中的協助、建議與提點，以及工研院施亭宇博士、王律之博士的鼎力幫忙，讓此計畫得以順利完成。

參考文獻

- 何觀輝：聚麩胺酸之結構與工業應用。生物產業 Bioindustry, Vol. 16, No. 3: 172~182, 2005.
- Ho, Guan-Huei: Summarized Scientific Research and Industrial Development Report on γ -PGA Project (Grant-In-Aid No. 9201018358/9101018353. The Ministry of Economic Affairs, ROC., unpublished report.), 2003.
- 何觀輝：聚麩胺酸之結構特性與化學特性。化工資訊與商情, Vol. 31, 64~71, 2006.
- Hara, T., Y. Fuzio, S. Ueda: Polyglutamate production by *Bacillus subtilis* (natto). J. Appl. Biochem. 4: 112-120, 1982.
- Lin, Li-Yih: Application of γ -polyglutamic acid on cosmetics, M. Sc. Thesis, National Taiwan Ocean University. July, 2004.
- 何觀輝：聚麩胺酸鹽水膠(γ -Polyglutamate Hydrogels)之功能特性。化工資訊與商情, Vol. 35, 54~60, 2006.
- Tanimoto, H., Fox, T., Eagles, J., Satoh, H., Nozawa, H., Okiyama, A., Morinaga Y., Fairweather-Tait, S. J. Acute effect of poly- γ -glutamic acid on calcium absorption in post-menopausal women. J Am Coll Nutr, 26(6), 645-649, 2007.
- Zhang, L., Yang, X., Gao, D., Wang, L., Li, J., Wei, Z., & Shi, Y. (2017). Effects of poly- γ -glutamic acid (γ -PGA) on plant growth and its distribution in a controlled plant-soil system. Sci Rep, 7(1), 1-13, 2017.
- Camposjanaína, V., Domingos, M.F., Anjos, D. N. D., Lira, V. S. Study of fluvial water treatability using γ -polyglutamic acid based biopolymer coagulant. An Acad Bras Ciênc, 91 (03), 1-8, 2019.
- Taniguchi, M., Kato, K., Shimauchi, A., Ping, X., Nakayama, H., Fujita, K.-I., ... Hirasawa, E. Proposals for wastewater treatment by applying flocculating activity of cross-linked poly- γ -glutamic acid. J Biosci Bioeng, 99(3), 245-251, 2005.
- Duro-Castano, A., Sousa-Herves, A., Armiñán, A., Charbonnier, D., Arroyo-Crespo, J. J., Wedepohl, S., Calderón, M., Vicent, M. J. Polyglutamic acid-based crosslinked doxorubicin nanogels as an anti-metastatic treatment for triple negative breast cancer. J Control Release, 332, 10-20, 2021.
- Kanazawa, T., Hoashi, Y., Ibaraki, H., Takashima, Y., Okad, H. Electroporation-based ex vivo gene delivery into dendritic cells by anionic polymer-coated versatile nuclear localization signal/pDNA complex. Drug Metab Pers Ther, 24; 37(3), 229-240, 2022.
- Nguyen, Q. T., Kwak, C., Lee, W. S., Kim, J., Jeong, J., Sung, M. H., Yang, J., Poo, H. Poly- γ -glutamic acid complexed with alum induces cross-protective immunity of pandemic H1N1 Vaccine. Front Immunol, 10: 01604, 2019.
- Yu, G., Yanga, C., Dana, N., Dana, W., Chen, Y. Polyglutamic acid grafted dopamine modified collagen-polyvinyl alcohol hydrogel for a potential wound dressing. Des Monomers Polym, 24(1): 293-304, 2021.
- Zhu, Q., Hong, Y., Huang, Y., Zhang, Y., Xie, C., Liang, R., Li, C., Zhang, T., Wu, H., Ye, J., Zhang, X., Zhang, S., Zou, X., Ouyang, H. Polyglutamic acid-based elastic and tough adhesive patch promotes tissue regeneration through in situ macrophage modulation. Adv Sci, 9, 2106115, 2022.
- Ji, D.-Y., Kuo, T.-F., Wu, H.-D., Yang, J.-C., & Lee, S.-Y. A novel injectable chitosan/polyglutamate polyelectrolyte complex hydrogel with hydroxyapatite for soft-tissue augmentation. Carbohydrate Polymers, 89(4), 1123-1130, 2012.
- Prescott, A. G. Dermal filler and method of using same. US8486467B1 (US pattern), 2008.
- Muramatsu, K., Tajima, Y., Kaneko, R., Yanagita, Y., Hirai, H., & Hiura, N. Characterization of poly(L-glutamic acid)-grafted hyaluronan as a novel candidate medicine and biomedical device for intra-articular injection. J Biomed Mater Res A, 105(11), 3006-3016, 2017.
- Sung M. H., Park, C., Choi, J. C., Uyama, H., Park, S. L. Hyaluronidase inhibitor containing poly-gamma-glutamic acid as an effective component. US20080247986A1 (US pattern), 2005.
- Morgese, G., Cavalli, E., Rosenboom, J.-G., Zenobi-Wong, M., Benetti, E. M. Cyclic polymer grafts that lubricate and protect damaged cartilage. Angew Chem Int Ed, 57(6), 1621-1626, 2018.
- Wei, M., Hsu, Y.-I., Asoh, T.-A., Sung, M.-H., Uyama, H. Design of injectable poly(γ -glutamic acid)/chondroitin sulfate hydrogels with mineralization ability. ACS Appl Bio Mater, 5, 4, 1508-1518, 2022.
- Su, C.-Y., Tseng, C.-L., Wu, S.-H., Bo-Wu Shih, B.-W., Yi-Zhou Chen, Y.-Z., Fang, H.-W. Poly-gamma-glutamic acid functions as an effective lubricant with antimicrobial activity in multipurpose contact lens care solutions. Polymers, 11(6), 1050, 2019.
- 何觀輝：聚麩胺酸水膠及其工業應用。生物產業 Bioindustry, Vol. 16, No. 4: 69-77, 2005.
- Peppas, N. A., Antonios G. Mikos, A. G. Chapter 1. Preparation methods and structure of hydrogels. Hydrogels in Medicine And Pharmacy, vol. I, Fundamentals, ed. CRC Press, C1986-C1987.
- Fan, Z., Cheng, P., Liu, M., Li, D., Liu, G., Zhao, Y., ... Han, J. Poly(glutamic acid) hydrogels crosslinked via native chemical ligation. New Journal of Chemistry, 41(16), 8656-8662, 2017.