

## POLYSACCHARIDES FOR TRANSDERMAL DRUG DELIVERY

T. Pirog<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3873-2253>

<sup>1</sup>National University of Food Technologies, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Institute of Microbiology and Virology of NASU, Kyiv, Ukraine

---

**Key words:**

*Transdermal patches*  
*Microneedles*  
*Pullulan*  
*Alginate*  
*Hyaluronic acid dextran*  
*Xanthan*

**Article history:**

Received 02.01.2026  
Received in revised form  
21.01.2026  
Accepted 13.02.2026  
Published 27.02.2026

**Corresponding author:**

T. Pirog

**E-mail:**

tapirog@nuft.edu.ua

**Citation:** Пирог Т. П. (2026). Полісахариди для трансдермальної доставки ліків. *Наукові праці Національного університету харчових технологій*, 32(1), 83—101.

<https://doi.org/10.24263/225-2924-2026-32-1-7>

---

**ABSTRACT**

Transdermal drug delivery is a method of drugs introduction through the skin directly into the systemic bloodstream. Transdermal drug delivery compared to oral or parenteral introduction has a number of advantages: it provides a slow and controlled entry of the drug into the organism for a long time, bypasses the gastrointestinal tract and liver, which reduces drug destruction and side effects, and is convenient to use (for example, transdermal patches or patches with microneedles). Synthetic and natural polymers (in particular, polysaccharides of microbial origin) are used to production transdermal systems.

Current literature data on using microbial polysaccharides in various transdermal drug delivery systems, as well as biotechnological aspects of obtaining these biopolymers is summarized in the article. The use of natural polysaccharides compared to synthetic polymers is more appropriate due to their non-toxicity, biocompatibility, mechanical stability, swelling ability, biodegradability, and hydrophilicity. Microbial polysaccharides have a number of advantages over polysaccharides of plant and animal origin. Thus, they can be obtained in the required volumes regardless of the season and climatic conditions. The economic feasibility of using polysaccharides of microbial origin is due to their extracellular nature and high synthesis productivity on cheap substrates. For production of transdermal drug delivery systems, microbial polysaccharides such as pullulan, alginate, hyaluronic acid dextran, xanthan, as well as the polysaccharide of animal origin chitosan are used. Using natural polysaccharides, transdermal delivery systems for such drugs as insulin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antibiotics, antitumor drugs, and immunosuppressants have been developed.

ISSN 2617-1945 (online)

ISSN 2225-2924 (print)



---

**DOI:** 10.24263/2225-2924-2026-32-1-7

## ПОЛІСАХАРИДИ ДЛЯ ТРАНСДЕРМАЛЬНОЇ ДОСТАВКИ ЛІКІВ

Т. П. Пирог<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3873-2253>

<sup>1</sup>Національний університет харчових технологій, Київ, Україна

<sup>2</sup>Інститут мікробіології та вірусології НАНУ, Київ, Україна

Трансдермальне введення лікарських засобів — це метод введення ліків через шкіру безпосередньо в системний кровотік. Трансдермальна доставка ліків порівняно з пероральним чи парентеральним способом введення має ряд переваг: забезпечує повільне та контрольоване надходження препарату в організм протягом тривалого часу, оминає шлунково-кишковий тракт і печінку, що зменшує руйнування ліків та побічні ефекти, зручна в застосуванні (наприклад, трансдермальні пластирі чи пластирі з мікроголками). Для створення трансдермальних систем застосовують синтетичні та природні полімери (зокрема полісахариди мікробного походження).

У статті узагальнено сучасні дані літератури щодо використання мікробних полісахаридів у різноманітних системах трансдермальної доставки лікарських засобів, а також біотехнологічних аспектів одержання цих біополімерів. Використання природних полісахаридів порівняно із синтетичними полімерами є доцільнішим завдяки нетоксичності, біосумісності, механічній стійкості, здатності до набухання, біодеградабельності, гідрофільності. Мікробні полісахариди мають ряд переваг перед полісахаридами рослинного і тваринного походження. Так, їх можна отримувати в потрібних об'ємах незалежно від пори року і кліматичних умов. Економічна доцільність використання полісахаридів мікробного походження зумовлена їх позаклітинною природою і високою продуктивністю синтезу на дешевих субстратах. Для виготовлення трансдермальних систем доставки лікарських засобів використовуються такі мікробні полісахариди, як пулулан, альгінат, гіалуронова кислота декстран, ксантан, а також полісахарид тваринного походження хітозан. З використанням природних полісахаридів розроблено системи трансдермальної доставки таких лікарських засобів, як інсулін, нестероїдні протизапальні препарати, антибіотики, протипухлинні препарати, імуносупресанти.

**Ключові слова:** трансдермальні пластирі, мікроголки, пулулан, альгінат, гіалуронова кислота декстран, ксантан.

**Постановка проблеми.** Трансдермальне введення залишається активною галуззю досліджень і розробок як альтернативний шлях доставки ліків тривалої дії. Воно дозволяє уникнути основних недоліків традиційного перорального (шлунково-кишкові побічні ефекти, низька біодоступність ліків і необхідність багаторазового дозування) або парентерального шляхів (інвазивність, біль, психологічний стрес і біологічно небезпечні відходи, що утворюються від голок), запобігаючи таким чином більшості ускладнень та сприяючи кращому терапевтичному ефекту (Karve та ін., 2024).

Сам процес доставки ліків через шкіру не є простим через її зовнішній (роговий) шар, який пропускає лише ліпофільні та низькомолекулярні речовини, тому використовують підсилювачі проникнення (сульфоксиди, спирти та алканоли, гліколі, поверхнево-активні речовини, терпени) (Alkilani та ін., 2024; Ramadon та ін., 2022).

Усі способи трансдермальної доставки ліків можна поділити на три покоління (Al-Jarairai та ін., 2020; Sivadasan, & Madkhali, 2024):

- трансдермальні пластири;
- техніка, що підвищує проникність шкіри: іонофорез, хімічні підсилювачі, некавітаційний ультразвук;
- нові хімічні підсилювачі, електропорація, кавітаційний ультразвук, термічна абляція, мікродермабразія, використання мікроголок.

Трансдермальні пластири являють собою адгезивну резервуарну систему, в яку завантажені ліки, що концентровано вивільнюються через неушкоджену шкіру (волосяні фолікули, потові та сальні залози) в організм людини/тварини шляхом дифузії (Singh та ін., 2025). Складається пластир з матриці, що слугує резервуаром для лікарського засобу, самого лікарського засобу, підкладок, підсилювачів проникнення, чутливих до тиску адгезивів, пластифікаторів та інших допоміжних речовин.

Нині найперспективнішим методом трансдермальної доставки ліків є мікроголки. Це голки, розмір яких вимірюється в мікронах (діаметр кілька сотень мікрон), завдяки чому вони здатні формувати мікроканали в роговому шарі шкіри та доставляти ліки безболісно, оскільки не дістають до нервових закінчень (Serrano-Castañeda та ін., 2018). Зазвичай, їх з'єднують з пластирем для зручності, створюючи трансдермальні пластири на основі мікроголок. Це є чудовою альтернативою ін'єкціям не тільки у сфері лікування (вакцинація, цукровий діабет, ожиріння тощо), а й досліджень (безболісний забір біологічного матеріалу).

**Огляд останніх досліджень і публікацій.** Незалежно від типу пластирів (одно- чи багатошаровий, резервуарний, матричний, матрично-дисперсійний) одним з їх складників є синтетичні чи природні полімери, у тому числі й полісахариди (Singh та ін., 2025).

Існує три типи мікроголок (Al-Jarairai та ін., 2020): тверді мікроголки, що використовуються для попередньої обробки шкіри, або тверді мікроголки, вкриті лікарським засобом; порожнисті полімерні мікроголки для доставки рідини в шкіру; пористі мікроголки, просочені молекулярними частинками (що розчиняються або утворюють гідрогель).

Мікроголки повинні відповідати таким вимогам: здатність проходити шкірний бар'єр без їх руйнування та згинання; висока ефективність доставки ліків; геометрична форма голок повинна враховувати ухилення від нервових закінчень; матеріал для виготовлення голок має бути біосумісним і біорозкладним, на випадок якщо голка зламається і залишиться в організмі.

Тому серед матеріалів для виготовлення мікроголок (кремній, кераміка, метал, полімер, скло) перспективним є використання біорозкладних полімерів (полігліколева кислота, полілактид-гліколід, полі-L-молочна кислота) або ж природних полісахаридів (Fonseca та ін., 2019; Vora та ін., 2023).

Майбутнє за мікроголками на основі полісахаридів, оскільки вони мають хорошу біосумісність з людським організмом через хімічну схожість з компонентами позаклітинного матриксу, не накопичуються в тканинах, а метаболізуються або виводяться через нирки. Висока здатність до набухання позитивно впливає на вивільнення ліків (Fonseca та ін., 2020; Li та ін., 2022; Liu та ін., 2025).

**Мета дослідження:** узагальнення сучасних літературних даних щодо використання природних полісахаридів, зокрема екзополісахаридів (ЕПС) мікробного походження в різноманітних системах трансдермальної доставки лікарських засобів, а також біотехнологічних аспектів одержання мікробних ЕПС.

**Матеріали і методи.** Матеріалами дослідження стали наукові публікації зарубіжних учених у провідних періодичних і спеціалізованих світових виданнях, що стосуються шляхів використання полісахаридів у трансдермальній доставці ліків і сучасних біотехнологій мікробних полісахаридів.

**Викладення основних результатів дослідження. Шляхи використання полісахаридів у трансдермальній доставці ліків.** У літературі є інформація про застосування природних полісахаридів для виготовлення пластирів з мікроголками (Zhang та ін., 2018; Fonseca та ін., 2020; Castilla-Casadiegos та ін., 2021; Tian та ін., 2022), трансдермальних пластирів (Gholami та ін., 2021), носіїв для ультразвуку, іонофорезу, електропорації (Curcio та ін., 2017; Abnoos та ін., 2018; Su та ін., 2020; Nornberg та ін., 2022; Yuan та ін., 2022).

Найчастіше для виготовлення трансдермальних систем доставки лікарських засобів використовуються такі екзополісахариди мікробного походження, як пулулан (Fonseca та ін., 2020; Su та ін., 2020; Vora та ін., 2020; Tian та ін., 2022), альгінат (Zhang та ін., 2018; Arshad та ін., 2020), гіалуринова кислота (Chatterjee та ін., 2020; Yuan та ін., 2022), декстран (Curcio та ін., 2017), ксантан (Wang та ін., 2016; Jadav та ін., 2023), а також полісахарид тваринного походження хітозан (Abdel-Hafez та ін., 2018; Abnoos та ін., 2018; Castilla-Casadiegos та ін., 2021; Radwan-Pragłowska та ін., 2021).

Узагальнену інформацію про способи приготування композицій на основі полісахаридів для трансдермальної доставки ліків наведено в табл. 1.

*Таблиця 1. Використання полісахаридів для трансдермальної доставки лікарських засобів*

Лікарський засіб	Полісахарид	Приготування композиції з полісахаридом	Література
<b>Пластирі з мікроголками</b>			
Вакцина від грипу	Пулулан (молекулярна маса 200–300 кДа)	Композиція для приготування матриці мікроголок містить пулулан та трегалозу у співвідношенні 1:1 (концентрація вуглеводів 15%) у натрій-фосфатному буфері (рН 7,4), в яку додають інактивованій вірус	Tian та ін., 2022
Інсулін	Пулулан (молекулярна маса 272 кДа)	Інсулін розчиняють в 0,01 М водному розчині HCl і вводять у 24% розчин пулулану	Fonseca та ін., 2020

Інсулін	Пулулан (молекулярна маса 200 кДа)	Інсулін розчиняють в 0,01 М розчині HCl і вводять у 25% розчин пулулану. Високомолекулярний модельний білок SA-FITC також розчиняють у 25% водному розчині пулулану. Композиція для приготування мікроглок складається з розчинів інсуліну і білка у пулулані	Vora та ін., 2020
Вакцина БЦЖ ( <i>Bacillus Calmette-Guérin</i> )	Альгінат натрію	Композиція містить три розчини: I — водний 10% розчин альгінату натрію, II — розчин метиленового синього (1 мг/мл), III — розчин альгінату натрію і трегалози	Arshad та ін., 2020
Інсулін	Альгінат натрію	Композиція містить зшитий катіонами кальцію альгінат і мальтозу. Спочатку готують водний розчин альгінату натрію (співвідношення альгінату і води 1:4), в який додають 15% розчин CaCl <sub>2</sub> (співвідношення CaCl <sub>2</sub> і альгінату 1:10). Для підвищення механічних властивостей у композицію вносять мальтозу масовою часткою 15%	Zhang та ін., 2018
Мелоксикам	Деацетильований на 85% хітозан	Готують розчин хітозану (1 г) в 10 мл 10% оцтової кислоти. До 1 мл розчину хітозану додають 50 мг мелоксикаму	Castilla-Casadiego та ін., 2021
Інсулін	Низькомолекулярний хітозан	Готують розчин хітозану (0,5 г) у 50 мл 3% розчину оцтової кислоти і 20% розчин 3-гліцидилоксипропіл-триметоксисилану в етанолі. До 20 мл розчину хітозану додають 1 мл етанольного розчину зв'язувального агента	Gholami та ін., 2021
<b>Трансдермальні пластирі</b>			
Канабідіол	Хітозан	Хітозан (0,5 г) розчиняють в 30 мл водного розчину пропандіолу (1:1), що містить 0,5 г L-аспарагінової та 0,5 г L-глутамінової кислоти, а також 0,5% наночастинок ZnO. Канабідіол (0,5 мг) розчиняють в 1 мл етанолу	Radwan-Pragłowska та ін., 2021
<b>Носії для ультразвуку, іонофорезу, електропорації (гідрогелі, наногелі, плівки)</b>			
Гідрогель для доставки ліків	Пулулан (молекулярна маса 500 кДа)	Готують розчин пулулану (200 мг/мл) в 50 мл 1,2 М розчину NaOH. Гідрохлорид дофаміну розчиняють у 1,2 М NaOH (60 мг/мл). Композиція містить 10 мл розчину пулулану, 6 мл розчину гідрохлорид дофаміну і 4 мл розчину NaOH	Su та ін., 2020

Індометацин	Гіалуронова кислота (молекулярна маса <10 кДа)	Для отримання гідрогелю 100 мг гіалуронової кислоти, 99,6 мг -(3-диметиламіно-пропіл)-3-етилкарбодіімід гідрохлориду і 59,8 мг N-гідроксисукцин-іміду розчиняють в 10 мл деіонізованої води, суміш перемішують протягом 6 год при кімнатній температурі. 71,1 мг октадециламіну розчиняють в диметил-формаміді, додають по краплях у розчин з гіалуроновою кислотою і перемішують упродовж 5 год при 60 °С, після чого композицію витримують при кімнатній температурі на 24 год	Yuan та ін., 2022
Галова кислота	Натрієва сіль гіалуронової кислоти (молекулярна маса 8-15 кДа) і хітозан олігосахарид лактат (молекулярна маса 5 кДа)	Для отримання гідрогелю з нанокон'югатом на основі полісахариду на першому етапі для отримання проміжного продукту 0,2 г гіалуронової кислоти, 0,12 г N-(3-диметиламіно-пропіл)-N'-етилкарбодіімід, 0,06 г N-гідроксисукцин-іміду розчиняють у 10 мл фосфатно-сольового буферу (0,01 М, рН 7,4) упродовж 30 хв, додають по краплях розчин аланіну (0,2 г/10 мл фосфатно-сольового буферу), витримують при кімнатній температурі упродовж 4 год з перемішуванням, розчин діалізують і одержаний проміжний продукт ліофільно висушують. На другому етапі формування нанокон'югату 0,2 г проміжного продукту, 0,12 г N-(3-диметиламіно-пропіл)-N'-етилкарбодіімід, 0,06 г N-гідроксисукцин-іміду розчиняють у 10 мл фосфатно-сольового буферу (0,01 М, рН 7,4) упродовж 30 хв, після чого по краплях додають розчин хітозан олігосахарид лактату (0,2 г/10 мл фосфатно-сольового буферу), витримують при кімнатній температурі упродовж 8 год з наступним діалізом і сублімаційним висушуванням. На останньому етапі 1,35 г емульгатора PF127 вносять у суміш деіонізованої води (6,75 мл) та етанолу (0,55 мл), витримують при 4 °С для розчинення. Далі у цей розчин вносять 1 мл водного розчину нанокон'югату (20 мг/мл) та розчину галової кислоти (0,15 г/0,18 мл деіонізованої води), витримують при 4 °С з перемішуванням для розчинення	Chatterjee та ін., 2020
Гентаміцин	Ксантан	Для отримання гідрогелю у колбу вносять 3 г ксантану, 1,5 г бурштинового ангідриду і 0,15 г 4-диметиламінопіридину як каталізатора. Суміш витримують при кімнатній температурі упродовж 48 год в атмосфері азоту, після чого діалізують	Wang та ін., 2016

Метотрексат	Декстран (молекулярна маса 6000 Да)	Наногель отримують так: у колбу 100 мл вносять 0,2 г метакрилового декстрану, 100 мг аміноетилметакрилату і 0,8 г N,N'-біс(акрилоїл)цистаміну, додавають 25 мл суміші диметилсульфоксиду і ацетонітрилу (4:6), додають 100 мг 2,2-азоізобутиронітрилу, витримують при перемішуванні (55 об/хв), підвищуючи температуру від 20 до 60 °С упродовж 2 год, витримують при 60 °С протягом 24 год. Отримані частинки фільтрують, промивають етанолом (100 мл), ацетоном (100 мл) і діетиловим ефіром (100 мл), висушують у вакуумі при 40 °С. 50 мг сухого наногелю розчиняють у 2 мл дистильованої води і діалізують. Далі 0,2 г наногелю поміщають у 3 мл розчину метотрексату (6,66 мг/мл) у фосфатному буфері (0,01 М, рН 7,4), витримують при кімнатній температурі і перемішуванні упродовж 48 год, після чого фільтрують через мембранні фільтри	Curcio та ін., 2017
Пірфенідон	Низько-молекулярний хітозан і альгінат натрію (молекулярна маса 80—120 кДа)	Хітозан-альгінатний наноносій готують так. Спочатку отримують гель альгінату кальцію. Для цього 1 мл водного розчину CaCl <sub>2</sub> (10 мг/мл) додають по краплях до 10 мл водного розчину альгінату натрію (10 мг/мл), перемішують (300 об/хв) упродовж 30 хв. Далі 10 мг хітозану розчиняють у 10 мл 1% оцтової кислоти, і по краплях при перемішуванні вносять його упродовж 1 год у гель альгінату кальцію, після чого здійснюють ультразвукову обробку композиції (20 хв). Наночастинки відділяють від водної фази центрифугуванням (12000 об/хв, 30 хв) і сублімаційно висушують. Водний розчин пірфенідону (1 мг/мл) вводять у наноносій на етапі приготування розчину альгінату натрію, додаваючи його по краплях при постійному перемішуванні упродовж 1 год	Abnoos та ін., 2018
Куркумін	Низько-молекулярний хітозан	Для отримання наноносія спочатку готують 0,1% розчин хітозану у 1,5% оцтової кислоти, який фільтрують через фільтри 0,45 мкм. У розчин хітозану вносять Твін-80. Куркумін розчиняють у метанолі (1000 мкг/мл) і вносять 0,5—1 мл у 10 мл розчину хітозану з Твіном-80, перемішують упродовж 10 хв, після чого додають 4 мл розчину трифосфату натрію, перемішують (600 об/хв) упродовж 30 хв, діалізують і ліофільно висушують. Перед ліофілізацією додають 5% трегалози	Abdel-Hafez та ін., 2018

Метотрексат	Крохмаль (6% амілози)	Для отримання плівок спочатку 100 мг крохмалю розчиняють у 5 мл дистильованої води при кімнатній температурі з перемішуванням (250 об/хв) Далі 1000 мг полівінілового спирту розчиняють у 15 мл дистильованої води при температурі 80 °С з перемішуванням. На наступному етапі розчини крохмалю і полівінілового спирту змішують (1:10) і гомогенізують при перемішуванні (100 об/хв) протягом 3 год, після чого вносять розчин метотрексату (55 мг/20 мм дистильованої води) до досягнення концентрації лікарського засобу 5% (масова частка) і витримують при перемішуванні (100 об/хв) упродовж 3 год. Гомогенний розчин поміщають у чашки Петрі, витримують при 40 °С для видалення розчинника. Далі плівки промивають дистильованою водою і висушують при 50 °С упродовж 24 год	Nomberg та ін., 2022
-------------	-----------------------	--	----------------------

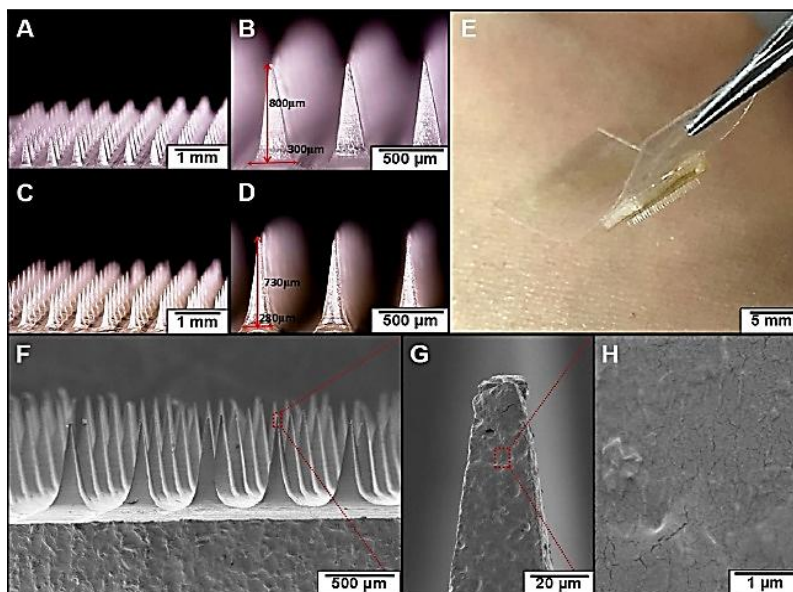
Дані, наведені у табл. 1, свідчать, що часто для приготування композицій використовують не індивідуальні полісахариди, а в поєднанні з іншими полімерами: хітозан і альгінат натрію (Abnoos та ін., 2018), гіалуронову кислоту і хітозан (Chatterjee та ін., 2020).

З використанням природних полісахаридів розроблено системи трансдермальної доставки таких лікарських засобів, як інсулін (Fonseca та ін., 2020; Vora та ін., 2020; Zhang та ін., 2018; Gholami та ін., 2021), нестероїдні протизапальні препарати (Castilla-Casadiago та ін., 2021; Yuan та ін., 2022), антибіотики (Wang та ін., 2016; Vora та ін., 2023), протипухлинні препарати (Curcio та ін., 2017; Nornberg та ін., 2022), імуносупресанти (Abnoos та ін., 2018), вакцини (Arshad та ін., 2020; Tian та ін., 2022) (див. табл. 1).

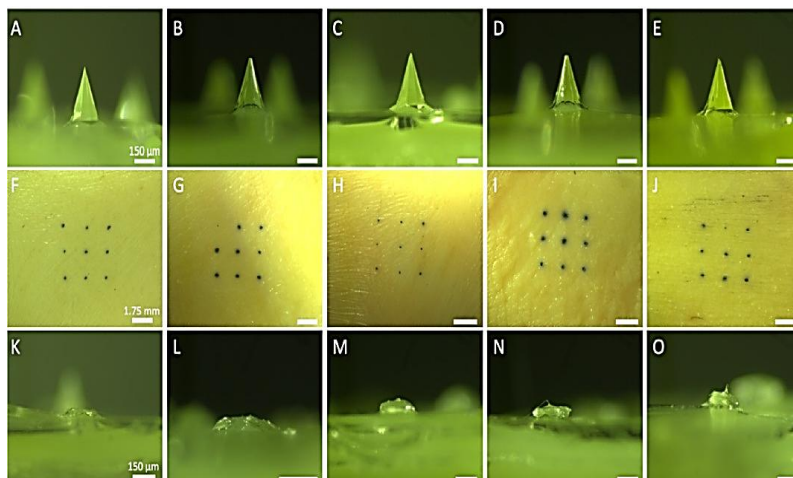
На рис. 1 наведено мікрофотографії голок для трансдермальної доставки інсуліну, виготовлених на основі синтетичного полімеру і композиції природного полісахариду альгінату з мальтозою, на рис. 2 — зображення розчинних мікроголок на основі композиції пулулану і трегалози для трансдермальної доставки вакцини від грипу.

**Технологічні особливості одержання полісахаридів мікробного походження для трансдермальної доставки ліків.** Мікробні екзополісахариди — високомолекулярні екзогенні продукти метаболізму мікроорганізмів вуглеводної природи є перспективними для використання не тільки в медицині (Wao та ін., 2023; Layek, 2024; Dahiya, & Nigam, 2024), а й в інших галузях промисловості (харчовій, хімічній, нафтовидобувній тощо) (Tiwari та ін., 2020; Banerjee та ін., 2021; Lu та ін., 2025).

У табл. 2 наведено деяких виробників мікробних полісахаридів у світі і торгові назви одержуваної продукції. Проте суттєвим недоліком технологій мікробних екзополісахаридів є те, що для їх синтезу використовують дорогу вуглеводну сировину (сахароза, глюкоза, крохмаль тощо).



**Рис. 1. Морфологічна характеристика мікроголок для трансдермальної доставки інсуліну (Zhang, Jiang, Yu, Liu, & Xu, 2018):** мікрофотографії голок, виготовлених на основі поліметилметакрилату (A, B); композиції альгінату кальцію і мальтози (C, D); фото трансдермального пластира з мікроголками (E); скануюча електронна мікроскопія мікроголок (F); зображення верхньої області та бічних частин мікроголок (G та H)



**Рис. 2. Свіжовиготовлені розчинні мікроголки (A—E), шкіра людини *ex vivo*, пронизана мікроголками (F—J), залишки мікроголок після 15 хв розчинення *ex vivo* у шкірі людини (K—O) (Gian та ін., 2022):** мікроголки, виготовлені на основі композицій трегалози і пулулану у співвідношенні 50:50 (A, F, K), 40:60 (B, G, L), 30:70 (C, H, M), 20:80 (D, I, N) та 0:100 (E, J, O). Масштабна шкала A—E та K—O = 150 мкм, F—J = 1,75 мм

Таблиця 2. Мікробні екзополісахариди, одержувані у промисловому масштабі (Nguyen та ін., 2024)

Полісахарид	Продуцент	Виробник	Торгова назва
Ксантан	<i>Xanthomonas campestris</i>	CPKelco, Сан-Дієго, США	Keldent Xantural
Пулулан	<i>Aureobasidium pullulans</i>	Nagase Viita (Hayashibara Co., Ltd.), Окаяма, Японія	Pullulan
Гіалуронова кислота	<i>Streptococcus zooepidemicus</i> Equi	Contipro Biotech, Дольні Доброуч, Чехія	Sodium hyaluronate
Декстран	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	Meito Sanyo, Нагоя, Японія	Dextran sulfate Na

В огляді (Пирог та ін., 2021) ми зазначали, що в літературі залишається обмеженою інформація про альтернативну заміну вуглеводів для одержання ЕПС на нетрадиційні субстрати, які є дешевими та доступними у великій кількості (відходи виробництва біодизелю, агропромислового комплексу, гідролізати побутових відходів тощо). Так, до теперішнього часу основними субстратами для одержання мікробних полісахаридів медичного призначення (пулулан, декстран, альгінат, гіалуронова кислота) є вуглеводи (табл. 3).

Таблиця 3. Мікробний синтез екзополісахаридів, використовуваних для трансдермальної доставки ліків

Полісахарид	Продуцент	Субстрат, умови культивування	Концентрація ЕПС, г/л	Література
Пулулан	<i>Aureobasidium pullulans</i> UVMU6-1	Початкова концентрація глюкози 40 г/л, упродовж культивування здійснювали підживлення 70%-ним розчином глюкози. Середовище містило також 4 г/л Tween 80, рН 4,0	109,0	Chen та ін., 2017
	<i>Aureobasidium pullulans</i> 201253	Суміш гідролізату картопляного крохмалю і сахарози у співвідношенні 80:20 (концентрація змішаного субстрату 100 г/л)	54,57	An та ін., 2017
	<i>Aureobasidium pullulans</i> CCTCC M 2012259	Крохмаль маніюки 52,36 г/л	25,89	He та ін., 2021
	<i>Aureobasidium pullulans</i> MG271838	Сахароза (6%, масова частка), рН 6,76	37,55	Hamidi та ін., 2019
	<i>Aureobasidium pullulans</i> BL06ΔPMA5	Початкова концентрація сахарози 11,6 (% масова частка). Через 36 год вносили 800 мл розчину сахарози (140 г/л) з швидкістю 100 мл/год. Кінцева концентрація сахарози становила 228 г/л	140,2	Chen та ін., 2023

	<i>Aureobasidium melanogenum</i> A4	Початкова концентрація мальтози 50 г/л. Початкове рН 7,0. На 96 год культивування вносили 8 г/л Tween 80, глюкозу (49 г/3 л середовища) і 1230 мл /3 л середовища 70% розчину мальтози. Кінцева концентрація джерел вуглецю становила 303 г/л	122,34	Chen та ін., 2019
	<i>Aureobasidium melanogenum</i> TN1-2	Початкова концентрація сахарози 140 г/л, кінцева — 900 г/л	114,0	Jiang та ін., 2018
	<i>Aureobasidium melanogenum</i> TN3-1	Глюкоза, початкова концентрація 140 г/л	110,29	Xue та ін., 2019
	<i>Aureobasidium melanogenum</i> ZH27	Сахароза (15%, масова частка)	115,4	Wang та ін., 2024
	<i>Aureobasidium pullulans</i> MTCC2013	Ферментативний гідролізат побутових відходів. Вміст у гідролізаті (г/л): глюкоза — 31, інші редуруючі вуглеводи — 46	24,77	Rishi та ін., 2020
	<i>Aureobasidium pullulans</i> CCTCC M2012259	Гідролізат рисових висівок, 15% (масова частка за вуглеводами)	15,6	Wang та ін., 2014
	<i>Aureobasidium pullulans</i> 51	Фініковий сироп, 12,5% (масова частка за вуглеводами)	14,0	Marvdashti та ін., 2018
Гіалурунова кислота	<i>Streptococcus zoepidemicus</i> ATCC 35246	Молочна сироватка, глюкоза, рН 6,7, 500 об/хв, тривалість культивування 12 год	4,0	Amado та ін., 2016
	<i>Streptococcus zoepidemicus</i> ATCC 35246	Меляса, пептон, рН 8, 200 об/хв, тривалість культивування 48 год	3,54	Arslan, & Aydogan, 2021
	<i>Bacillus subtilis</i> WmB	Сахароза, 32 °С, тривалість культивування 54 год	3,65	Li та ін., 2019
	<i>Corynebacterium glutamicum</i> Dldh-AB	Глюкоза, кукурудзяний екстракт, 28 °С, рН 7,2, 600 об/хв, культивування з підживленням	21,6	Cheng та ін., 2017
Альгінат	<i>Azotobacter vinelandii</i> NRRL-14641	Гідролізат пшеничних висівок, 7,5%	7,46	Saeed та ін., 2016
	<i>Azotobacter vinelandii</i> ATCC 9046	Сахароза, 20 г/л, 200 об/хв	5,5	Gómez-Pazarín та ін., 2016
	<i>Azotobacter vinelandii</i> ATCC 9046	Сахароза, 20 г/л, дріжджовий екстракт, 3,0, 165 об/хв, рН 7,2, 29 °С	7,72	Sparviero та ін., 2023

	<i>Azotobacter vinelandii</i> AT9	Сахароза, 20 г/л	2,9	Medina та ін., 2023
Декстран	<i>Leuconostoc pseudomesenteroides</i> XG5	Сахароза 100 г/л, глюкоза 5,5 г/л	47,07	Pan та ін., 2022
	<i>Leuconostoc mesenteroides</i> SF3	Сахароза 100 г/л, 25 °С, тривалість культивування 16 год	23,8	Yáñez-Fernández та ін., 2021
	<i>Leuconostoc mesenteroides</i> HDE-8	МРС-середовище з сахарозою, 30 °С, тривалість культивування 48 год, 120 об/хв	25,1	Yang та ін., 2024
	<i>Leuconostoc pseudomesenteroides</i> PC	МРС-середовище з 5% сахарози, 30 °С, тривалість культивування 48 год	30,5	Wang та ін., 2019
Ксантан	<i>Xanthomonas campestris</i> NRRL B-1459	Сік фінікової пальми з концентрацією глюкози 60 г/л	24,5	Salah та ін., 2017
	<i>Xanthomonas campestris</i> 260	Екстракт вичавок моркви з концентрацією вуглеводів 4,7 г/100 г	40,88	Shiram та ін., 2021
	<i>Xanthomonas campestris</i> (номер штаму не наведено)	Гідролізат апельсинових шкірок	30,19	Mohsin та ін., 2018
	<i>Xanthomonas axonopodis</i> pv. <i>vesicatoria</i> (номер штаму не наведено)	Гідролізат пшеничних висівок	14,3	Demirci та ін., 2019
	<i>Xanthomonas campestris</i> NCIM 2961	Порошок насіння джекфрута	51,62	Felicia Katherine та ін., 2017
	<i>Xanthomonas citri</i> subsp. <i>citri</i> /NIGEB-386	Сирна сироватка	22,7	Moravej та ін., 2020
	<i>Xanthomonas campestris</i> LRELP-1	Кухонні відходи гідролізували (за наявності сірчаної кислоти упродовж 60 хв при 121°С), після чого розбавляли у два рази водою	11,73	Li та ін., 2016
	<i>Xanthomonas campestris</i> pv. <i>campestris</i> (b82)	Розведений до 40 г/л за вуглеводами концентрат виноградного соку	14,35	Ghashghaei та ін., 2016

Разом з тим зазначимо, що для біосинтезу декстрану використання сахарози як джерела вуглецю є виправданим, оскільки цей полісахарид утворюється виключно на цьому субстраті за участю фермента декстрансахарази (Dahiya, & Nigam, 2024). Під час вирощування у середовищі із сахарозою (50—100 г/л) молочнокислих бактерій роду *Leuconostoc* концентрація синтезованого декстрану становить 25—47 г/л (див. табл. 3).

У працях (Wang та ін., 2014; Marvdashti та ін., 2018; Rishi та ін., 2020) дослід-

ники використовували для біосинтезу пулулану вуглеводмісні відходи (кислотний гідролізат рисових висівок, ферментативний гідролізат побутових відходів, сироп з низькоякісних фініків). Проте на цих субстратах концентрація пулулану була невисокою (14—25 г/л). У той же час під час культивування грибів роду *Aureobasidium* на глюкозі чи сахарозі з підживленням кількість синтезованого пулулану була у рази вищою і досягала 109—140 г/л (Chen та ін., 2017; Jiang та ін., 2018; Xue та ін., 2019; Chen та ін., 2019; Chen та ін., 2023; Wang та ін., 2024).

На відміну від пулулану, показники синтезу альгінату в процесі вирощування продуцентів (різні штами *Azotobacter vinelandii*) у середовищі із сахарозою були суттєво нижчими: концентрація альгінату становила 2,9—7,7 г/л (Gómez-Pazarín та ін., 2016; Medina та ін., 2023; Sparviero та ін., 2023). Зазначимо, що *A. vinelandii* NRRL-14641 синтезує 7,46 г/л альгінату в середовищі з гідролізатом пшеничних висівок (Saeed та ін., 2016). Ці результати свідчать про можливість заміни дорогої вуглеводної сировини для біосинтезу альгінату на дешевші відходи.

Концентрація гіялуронової кислоти у процесі культивування *Streptococcus zooepidemicus* ATCC 35246 і *Bacillus subtilis* WmB на мелясі і сахарозі була порівняною з показниками синтезу альгінату і становила 3,54 і 3,65 г/л відповідно (Li та ін., 2019; Arslan, & Aydogan, 2021). Суттєво вищою (21,6 г/л) була кількість гіялуронової кислоти, синтезованої *Corynebacterium glutamicum* Dldh-AB на глюкозі з підживленням (Cheng та ін., 2017). У праці (Amado та ін., 2016) встановлено можливість заміни частини глюкози в середовищі культивування *S. zooepidemicus* ATCC 35246 на молочну сироватку, що свідчить про доцільність подальших досліджень біосинтезу гіялуронової кислоти на цих відходах молочної промисловості.

Упродовж більш як тридцяти років основним субстратом для одержання ксантану (зокрема й у промисловому масштабі) була вуглеводна сировина: глюкоза, сахароза, меляса, крохмаль (García-Ochoa та ін., 2000). Проте в останнє десятиліття ситуація кардинально змінилася. Практично всі публікації цього періоду стосуються використання промислових відходів для біосинтезу ксантану (Li та ін., 2016; Felicia Katherine та ін., 2017; Mohsin та ін., 2018; Moravej та ін., 2020; Shiram та ін., 2021).

Дані, наведені в табл. 3, свідчать про те, що концентрація синтезованого на промислових відходах ксантану становить від 12 до 52 г/л. Зазначимо, що під час культивування різних штамів *Xanthomonas campestris* на вуглеводах концентрація синтезованого ксантану перебувала в межах 12—30 г/л (García-Ochoa та ін., 2000). Отже, ЕПС-синтезувальна здатність продуцентів ксантану на вуглеводних субстратах і агропромислових відходах є практично однаковою. Найвища концентрація ксантану (41—52 г/л) досягалася у процесі вирощування *X. campestris* 260 і *X. campestris* NCIM 2961 на середовищі, що містило як джерело вуглецю екстракт з вичавок моркви (Shiram та ін., 2021) і порошок насіння джекфрута (Felicia Katherine та ін., 2017).

У праці (Mohsin та ін., 2018) встановлено, що в разі використання 85-відсоткового розчину гідролізату апельсинових шкірок як субстрату для культивування *X. campestris* концентрація ксантану перевищувала 30 г/л. При цьому ступінь утилізації такого нетрадиційного субстрату досягав 99,99%. Під час дослідження мо-

жливості використання картопляного лушпиння для синтезу ЕПС ксантану штамом *X. campestris* pv. *manihotis* ISBF 1182 встановлено, що максимальні показники синтезу ЕПС (20,9 г/л за 48 год вирощування) спостерігалися в умовах напівтвердо-фазового культивування (da Silva та ін., 2020).

Отже, на відміну від пулулану, ефективність технологій мікробного синтезу ксантану можна підвищити в разі заміни дорогих вуглеводних субстратів на дешеві і наявні у великих кількостях агропромислові відходи (див. табл. 3).

У працях (Brandão та ін., 2014; Wang та ін., 2016; Wu та ін., 2016; Gondim та ін., 2019) встановлено можливість синтезу ксантану на відходах виробництва біодизелю, проте концентрація синтезованого полісахариду при цьому була невисокою і не перевищувала 3,5—7,9 г/л. Таким чином, реалізація промислових технологій одержання ксантану на основі відходів виробництва біодизелю навряд чи буде реалізована найближчим часом.

### Висновки

Аналіз даних літератури показав, що використання полісахаридів природного походження для трансдермальної доставки лікарських засобів (виготовлення гідрогелів, трансдермальних пластирів, мікроглобок, плівок, наночастинок, різноманітних каркасів) є доцільнішим порівняно із застосуванням синтетичних полімерів завдяки нетоксичності, біосумісності, механічній стійкості, здатності до набухання, біодеградабельності, гідрофільності. Причому мікробні екзополісахариди мають ряд переваг перед полісахаридами рослинного і тваринного походження. Так, ці біополімери можна отримувати в потрібних об'ємах незалежно від пори року і кліматичних умов. Економічна доцільність використання мікробних ЕПС зумовлена їх позаклітинною природою і високою продуктивністю синтезу на дешевих субстратах. Рослинні чи тваринні полісахариди, на відміну від мікробних, можуть спричиняти алергію у пацієнтів (наприклад, хітозан, одержуваний з морепродуктів). Крім того, полісахариди тваринного чи рослинного походження перед практичним використанням у медицині часто потребують додаткової хімічної модифікації для набуття необхідних властивостей, що у свою чергу, може спричинити їх нестабільність.

### Фінансування досліджень

Дослідження виконано без залучення джерел зовнішнього фінансування.

### Етичні аспекти

Під час виконання роботи дослідження за участю людей чи тварин не проводилися.

### Література

Пирог, Т. П., Ярош, М. Б., Вороненко, А. А. (2021). Синтез мікробних екзополісахаридів на нетрадиційних субстратах. *Наукові праці Національного університету харчових технологій*, 27(1), 42—52. <http://dspace.nuft.edu.ua/jspui/handle/123456789/32860>.

Abdel-Hafez, S. M., Hathout, R. M., & Sammour, O. A. (2018). Tracking the transdermal penetration pathways of optimized curcumin-loaded chitosan nanoparticles via confocal laser scanning microscopy. *International journal of biological macromolecules*, 108, 753—764.

<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.10.170>.

Abnoos, M., Mohseni, M., Mousavi, S. A. J., Ashtari, K., Ilka, R., & Mehravi, B. (2018). Chitosan-alginate nano-carrier for transdermal delivery of pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *International journal of biological macromolecules*, 118, 1319—1325. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.04.147>.

Adegbolagun, T. I., Odeniyi, O. A., & Odeniyi, M. A. (2023). Drug delivery applications and future prospects of microbial exopolysaccharides. *Polymers in Medicine*, 53(2), 117—127.

Al-Japairai, K. A. S., Mahmood, S., Almurisi, S. H., Venugopal, J. R., Hilles, A. R., Azmana, M., & Raman, S. (2020). Current trends in polymer microneedle for transdermal drug delivery. *International journal of pharmaceuticals*, 587, 119673. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020>.

Alkilani, A. Z., Nasereeddin, J., Hamed, R., Nimrawi, S., Hussein, G., Abo-Zour, H., & Donnelly, R. F. (2022). Beneath the skin: a review of current trends and future prospects of transdermal drug delivery systems. *Pharmaceutics*, 14(6), 1152. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14061152>.

Amado, I. R., Vázquez, J. A., Pastrana, L., & Teixeira, J. A. (2016). Cheese whey: A cost-effective alternative for hyaluronic acid production by *Streptococcus zooepidemicus*. *Food chemistry*, 198, 54—61. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.11.062>.

An, C., Ma, S. J., Chang, F., & Xue, W. J. (2017). Efficient production of pullulan by *Aureobasidium pullulans* grown on mixtures of potato starch hydrolysate and sucrose. *Brazilian journal of microbiology*, 48, 180—185. <https://doi.org/10.1016/j.bjm.2016.11.001>.

Arshad, M. S., Fatima, S., Nazari, K., Ali, R., Farhan, M., Muhammad, S. A., Abbas, N., Hussain, A., Kucuk, I., Chang, M. W., Mehta, P., Ahmad, Z., & Ahmad, Z. (2020). Engineering and characterisation of BCG-loaded polymeric microneedles. *Journal of Drug Targeting*, 28(5), 525—532. <https://doi.org/10.1080/1061186X.2019.1693577>.

Arslan, N. P., & Aydogan, M. N. (2021). Evaluation of sheep wool protein hydrolysate and molasses as low-cost fermentation substrates for hyaluronic acid production by *Streptococcus zooepidemicus* ATCC 35246. *Waste and Biomass Valorization*, 12(2), 925—935. <https://doi.org/10.1007/s12649-020-01062-w>.

Banerjee, A., Sarkar, S., Govil, T., González-Faune, P., Cabrera-Barjas, G., Bandopadhyay, R., Salem, D. R., & Sani, R. K. (2021). Extremophilic exopolysaccharides: biotechnologies and wastewater-remediation. *Frontiers in microbiology*, 12, 721365. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.721365>.

Brandão, L. B., Lopez, J. A., Assis, D. J., Echevarria, E. M., & Druzian, J. I. (2014, October). Biosynthesis of xanthan gum from residual glycerin from biodiesel production for drilling fluids. In *BMC Proceedings*, 8(4), P187. London: BioMed Central.

Castilla-Casadiego, D. A., Carlton, H., Gonzalez-Nino, D., Miranda-Muñoz, K. A., Daneshpour, R., Huitink, D., Prinz, G., Powell, J., Greenlee, L., & Almodovar, J. (2021). Design, characterization, and modeling of a chitosan microneedle patch for transdermal delivery of meloxicam as a pain management strategy for use in cattle. *Materials Science and Engineering: C*, 118, 111544. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111544>.

Chatterjee, S., Hui, P. C. L., Wat, E., Kan, C. W., Leung, P. C., & Wang, W. (2020). Drug delivery system of dual-responsive PF127 hydrogel with polysaccharide-based nano-conjugate for textile-based transdermal therapy. *Carbohydrate polymers*, 236, 116074. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116074>.

Chen, G., Wang, J., Su, Y., Zhu, Y., Zhang, G., Zhao, H., Liu, H., Yang, Y., Nian, R., Zhang, H., Wei, Y., & Xian, M. (2017). Pullulan production from synthetic medium by a new mutant of *Aureobasidium pullulans*. *Preparative Biochemistry and Biotechnology*, 47(10), 963—969. <https://doi.org/10.1080/10826068.2017.1350979>.

Chen, G., Zhu, Y., Zhang, G., Liu, H., Wei, Y., Wang, P., Wang, F., Xian, M., Xiang, H., & Zhang, H. (2019). Optimization and characterization of pullulan production by a newly isolated high-yielding strain *Aureobasidium melanogenum*. *Preparative Biochemistry and Biotechnology*, 49(6), 557—566. <https://doi.org/10.1080/10826068.2019.1591988>.

Chen, S., Zheng, H., Gao, J., Song, H., & Bai, W. (2023). High-level production of pullulan and its biosynthesis regulation in *Aureobasidium pullulans* BL06. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 11, 1131875. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2023.1131875/full>.

- Cheng, F., Luo, Z., Guo, Z., Yu, H., & Stephanopoulos, G. (2017). Enhanced biosynthesis of hyaluronic acid using engineered *Corynebacterium glutamicum* via metabolic pathway regulation. *Biotechnology Journal*, 12(10), 1700191. <https://doi.org/10.1002/biot.201700191>.
- Chetia, R., Bharadwaj, B., Dey, R., & Chatterji, B. P. (2023). The production of xanthan from brewer's spent grain. *Microbiology and Biotechnology Letters*, 51(4), 449—456. <https://doi.org/10.48022/mb1.2309.09007>.
- Curcio, M., Diaz-Gomez, L., Cirillo, G., Concheiro, A., Iemma, F., & Alvarez-Lorenzo, C. (2017). pH/redox dual-sensitive dextran nanogels for enhanced intracellular drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 117, 324—332. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.05.002>.
- Dahiya, D., & Nigam, P. S. N. (2024). Dextran used in blood transfusion, hematology, and pharmaceuticals: biosynthesis of diverse molecular-specification-dextrans in enzyme-catalyzed reactions. *Frontiers in Bioscience-Elite*, 16(2), 17. <https://doi.org/10.31083/j.fbe1602017>.
- Da Silva, A. D. S., dos Santos, F. P., & de Souza Abud, A. K. (2020). Xanthan gum production by semisolid and submerged processes using potato peel as substrate. *Brazilian Journal of Development*, 6(5), 25202—25207.
- De Jesus Assis, D., Brandão, L. V., de Sousa Costa, L.A., Figueiredo, T. V. B., Sousa, L. S., Padilha, F. F., & Druzian, J. I. (2014). A study of the effects of aeration and agitation on the properties and production of xanthan gum from crude glycerin derived from biodiesel using the response surface methodology. *Applied biochemistry and biotechnology*, 172(5), 2769—2785. <https://doi.org/10.1007/s12010-014-0723-7>.
- Demirci, A. S., Palabiyik, I., Apaydin, D., Mirik, M., & Gumus, T. (2019). Xanthan gum biosynthesis using *Xanthomonas* isolates from waste bread: Process optimization and fermentation kinetics. *LWT — Food Science and Technology*, 101, 40—47. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2018.11.018>.
- Felicia Katherine, R., Muthukumar, C., Sharmila, G., Manoj Kumar, N., Tamilarasan, K., & Jaiganesh, R. (2017). Xanthan gum production using jackfruit-seed-powder-based medium: optimization and characterization. *3 Biotech*, 7(4), 248. <https://doi.org/10.1007/s13205-017-0876-5>.
- Fonseca, D. F., Costa, P. C., Almeida, I. F., Dias-Pereira, P., Correia-Sá, I., Bastos, V., Oliveira, H., Duarte-Araújo, M., Morato, M., Vilela, C., Silvestre, A. J. D., & Freire, C. S. (2020). Pullulan microneedle patches for the efficient transdermal administration of insulin envisioning diabetes treatment. *Carbohydrate polymers*, 241, 116314. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116314>.
- Fonseca, D. F., Vilela, C., Silvestre, A. J., & Freire, C. S. (2019). A compendium of current developments on polysaccharide and protein-based microneedles. *International Journal of Biological Macromolecules*, 136, 704—728. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.04.163>.
- Garcia-Ochoa, F., Santos, V. E., Casas, J. A., & Gómez, E. (2000). Xanthan gum: production, recovery, and properties. *Biotechnology advances*, 18(7), 549—579. [https://doi.org/10.1016/s0734-9750\(00\)00050-1](https://doi.org/10.1016/s0734-9750(00)00050-1).
- Ghashghaei, T., Soudi, M. R., & Hoseinkhani, S. (2016). Optimization of xanthan gum production from grape juice concentrate using Plackett-Burman design and response surface methodology. *Applied Food Biotechnology*, 3(1), 15—23. <https://doi.org/10.22037/afb.v3i1.9984>.
- Gholami, S., Zarkesh, I., Ghanian, M. H., Hajizadeh-Saffar, E., Hassan-Aghaei, F., Mohebi, M. M., & Baharvand, H. (2021). Dynamically capped hierarchically porous microneedles enable post-fabrication loading and self-regulated transdermal delivery of insulin. *Chemical Engineering Journal*, 421, 127823. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.127823>.
- Gómez-Pazarín, K., Flores, C., Castillo, T., Büchs, J., Galindo, E., & Peña, C. (2016). Molecular weight and viscosifying power of alginates produced in *Azotobacter vinelandii* cultures in shake flasks under low power input. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology*, 91(5), 1485—1492. <https://doi.org/10.1002/jctb.4747>.
- Gondim, T. S., Pereira, R. G., & Fiaux, S. B. (2019). Xanthan gum production by *Xanthomonas axonopodis* pv. *mangiferaeindicae* from glycerin of biodiesel in different media and addition of glucose. *Acta Scientiarum Biological Sciences*, 41, 43661.
- Habibi, H., & Khosravi-Darani, K. (2017). Effective variables on production and structure of xanthan gum and its food applications: A review. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 10, 130—140. <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2017.02.013>.

Hamidi, M., Kennedy, J. F., Khodaiyan, F., Mousavi, Z., & Hosseini, S. S. (2019). Production optimization, characterization and gene expression of pullulan from a new strain of *Aureobasidium pullulans*. *International journal of biological macromolecules*, 138, 725—735. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.07.123>.

He, C., Zhang, Z., Zhang, Y., Wang, G., Wang, C., Wang, D., & Wei, G. (2021). Efficient pullulan production by *Aureobasidium pullulans* using cost-effective substrates. *International Journal of Biological Macromolecules*, 186, 544—553. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.07.068>.

Jadav, M., Pooja, D., Adams, D. J., & Kulhari, H. (2023). Advances in xanthan gum-based systems for the delivery of therapeutic agents. *Pharmaceutics*, 15(2), 402. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020402>.

Jiang, H., Xue, S. J., Li, Y. F., Liu, G. L., Chi, Z. M., Hu, Z., & Chi, Z. (2018). Efficient transformation of sucrose into high pullulan concentrations by *Aureobasidium melanogenum* TN1-2 isolated from a natural honey. *Food chemistry*, 257, 29—35. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.03.003>.

Jonuškienė, I., Davicijonaitė, E., Vaškevičiūtė, M., Kala, I., Stankevičienė, R., Kantminienė, K., & Tumosienė, I. (2025). Sustainable production and antioxidant activity of bacterial xanthan gum. *Molecules*, 30(13), 2734. <https://doi.org/10.3390/molecules30132734>.

Karve, T., Dandekar, A., Agrahari, V., Peet, M. M., Banga, A. K., & Doncel, G. F. (2024). Long-acting transdermal drug delivery formulations: current developments and innovative pharmaceutical approaches. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 210, 115326. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2024.115326>.

Layek, B. (2024). A comprehensive review of xanthan gum-based oral drug delivery systems. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(18), 10143. <https://doi.org/10.3390/ijms251810143>.

Li, P., Li, T., Zeng, Y., Li, X., Jiang, X., Wang, Y., Xie, T., & Zhang, Y. (2016). Biosynthesis of xanthan gum by *Xanthomonas campestris* LRELP-1 using kitchen waste as the sole substrate. *Carbohydrate polymers*, 151, 684—691. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.06.017>.

Li, Y., Li, G., Zhao, X., Shao, Y., Wu, M., & Ma, T. (2019). Regulation of hyaluronic acid molecular weight and titer by temperature in engineered *Bacillus subtilis*. *3 Biotech*, 9(6):225. <https://doi.org/10.1007/s13205-019-1749-x>.

Li, J., Xiang, H., Zhang, Q., & Miao, X. (2022). Polysaccharide-based transdermal drug delivery. *Pharmaceutics*, 15(5), 602. <https://doi.org/10.3390/ph15050602>.

Liu, C., Liu, M., Li, X., Hu, Y., Zhang, L., You, F., Fan, G., & Ge, Y. (2025). Unique advantages and applications of polysaccharides microneedles as drug delivery materials and treatment of skin diseases. *Nanoscale Advances*, 7(12), 3631—3654. <https://doi.org/10.1039/d4na01083c>.

Lu, M., Lu, X., Tao, W., Lin, J., Li, C., & Li, S. (2025). A novel exopolysaccharide produced by *Sphingomonas* sp. MT01 and its potential application in enhanced oil recovery. *Polymers*, 17(2), 186. <https://doi.org/10.3390/polym17020186>.

Medina, A., Castillo, T., Flores, C., Núñez, C., Galindo, E., & Peña, C. (2023). Production of alginate with high viscosifying power and molecular weight by using the AT9 strain of *Azotobacter vinelandii* in batch cultures under different oxygen transfer conditions. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology*, 98(2), 537—543. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jctb.7267>.

Mohsin, A., Zhang, K., Hu, J., Tariq, M., Zaman, W. Q., Khan, I. M., Zhuang, Y., & Guo, M. (2018). Optimized biosynthesis of xanthan via effective valorization of orange peels using response surface methodology: A kinetic model approach. *Carbohydrate Polymers*, 181, 793—800. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.11.076>.

Moravej, R., Alavi, S. M., Azin, M., & Salmanian, A. H. (2020). Production and physicochemical characterization of xanthan gum by native lactose consuming isolates of *Xanthomonas citri* subsp. *citri*. *The Ukrainian Biochemical Journal*, 92(1), 92—102. <https://doi.org/https://doi.org/10.15407/ubj92.01.092>.

Mulani, M., Prajapati, N., & Parekh, S. (2025). Production and characterization of xanthan gum from agro-industrial waste. *Indian Journal of Natural Sciences*, 16(89), 90741—90751.

Niknezhad, S. V., Asadollahi, M. A., Zamani, A., Biria, D., & Doostmohammadi, M. (2015). Optimization of xanthan gum production using cheese whey and response surface methodology. *Food Science and Biotechnology*, 24, 453—460. <https://doi.org/10.1007/s10068-015-0060-9>.

- Nguyen, H. T., Pham, T. T., Nguyen, P. T., Le-Buanec, H., Rabetafika, H. N., & Razafindralambo, H. L. (2024). Advances in microbial exopolysaccharides: present and future applications. *Biomolecules*, 14(9), 1162. <https://doi.org/10.3390/biom14091162>.
- Nornberg, A. B., Martins, C. C., Cervi, V. F., Sari, M. H., Cruz, L., Luchese, C., Wilhelm, E. A., & Fajardo, A. R. (2022). Transdermal release of methotrexate by cationic starch/poly (vinyl alcohol)-based films as an approach for rheumatoid arthritis treatment. *International Journal of Pharmaceutics*, 611, 121285. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121285>.
- Pan, L., Wang, Q., Qu, L., Liang, L., Han, Y., Wang, X., & Zhou, Z. (2022). Pilot-scale production of exopolysaccharide from *Leuconostoc pseudomesenteroides* XG5 and its application in set yogurt. *Journal of Dairy Science*, 105(2), 1072—1083. <https://doi.org/10.3168/jds.2021-20997>.
- Radwan-Pragłowska, J., Janus, Ł., Piątkowski, M., Sierakowska, A., Szajna, E., Matýsek, D., & Bogdał, D. (2021). Development of stimuli-responsive chitosan/ZnO NPs transdermal systems for controlled cannabidiol delivery. *Polymers*, 13(2), 211. <https://doi.org/10.3390/polym13020211>.
- Ramadan, D., McCrudden, M. T., Courtenay, A. J., & Donnelly, R. F. (2022). Enhancement strategies for transdermal drug delivery systems: current trends and applications. *Drug delivery and translational research*, 12(4), 758—791. <https://doi.org/10.1007/s13346-021-00909-6>.
- Saeed, S., Hashmi, A. S., Ikram-ul-Haq, I. U. H., Tayyab, M., Awan, A. R., Anjum, A. A., & Firyal, S. (2016). Bioconversion of agricultural by-products to alginate by *Azotobacter vinelandii* and physico-chemical optimization for hyper-production. *The Journal of Animal & Plant Sciences*, 26(5), 1516—1521.
- Salah, R. B., Chaari, K., Besbes, S., Blecker, C., & Attia, H. (2011). Production of xanthan gum from *Xanthomonas campestris* NRRL B-1459 by fermentation of date juice palm by-products (*Phoenix dactylifera* L.). *Journal of Food Process Engineering*, 34(2), 457—474. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1745-4530.2009.00369.x>.
- Serrano-Castañeda, P., Escobar-Chávez, J. J., Rodríguez-Cruz, I. M., Melgoza, L. M., & Martínez-Hernández, J. (2018). Microneedles as enhancer of drug absorption through the skin and applications in medicine and cosmetology. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 21, 73—93. <https://doi.org/10.18433/jpps29610>.
- Shiram, S., Venugopal, P., Tungare, A., Gondekar, N., & Chatterji, B. P. (2021). Optimization of xanthan gum fermentation utilizing food waste. *Global Research Development Journal of Engineering*, 6, 19—29.
- Singh, S., Rajput, D. S., Gupta, N., Sharma, B., Rathi, S., & Singh, A. (2025). A brief review on transdermal patches. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*. 41:e20250013. <https://doi.org/10.62958/j.cjap.2025.013>.
- Sivadasan, D., & Madkhali, O. A. (2024). The design features, quality by design approach, characterization, therapeutic applications, and clinical considerations of transdermal drug delivery systems — a comprehensive review. *Pharmaceutics*, 17(10), 1346. <https://doi.org/10.3390/ph17101346>.
- Sparviero, S., Dicke, M. D., Rosch, T. M., Castillo, T., Salgado-Lugo, H., Galindo, E., Peña, C., & Büchs, J. (2023). Yeast extracts from different manufacturers and supplementation of amino acids and micro elements reveal a remarkable impact on alginate production by *A. vinelandii* ATCC9046. *Microbial Cell Factories*, 22(1), 99. <https://doi.org/10.1186/s12934-023-02112-3>.
- Su, T., Zhao, W., Wu, L., Dong, W., & Qi, X. (2020). Facile fabrication of functional hydrogels consisting of pullulan and polydopamine fibers for drug delivery. *International Journal of Biological Macromolecules*, 163, 366—374. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.06.283>.
- Tian, Y., Lee, J., van der Maaden, K., Bhide, Y., de Vries-Idema, J. J., Akkerman, R., O'Mahony, C., Jiskoot, W., Frijlink, H. W., Huckriede, A. L. W., Hinrichs, W. L. J., Bouwstra, J. A., & Beukema, M. (2022). Intradermal administration of influenza vaccine with trehalose and pullulan-based dissolving microneedle arrays. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 111(4), 1070—1080. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2022.01.033>.
- Tiwari, O. N., Sasmal, S., Kataria, A. K., & Devi, I. (2020). Application of microbial extracellular carbohydrate polymeric substances in food and allied industries. *3 Biotech*, 10(5), 221. <https://doi.org/10.1007/s13205-020-02200-w>.
- Vora, L. K., Courtenay, A. J., Tekko, I. A., Larrañeta, E., & Donnelly, R. F. (2020). Pullulan-based

dissolving microneedle arrays for enhanced transdermal delivery of small and large biomolecules. *International journal of biological macromolecules*, 146, 290—298. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.12.184>.

Vora, L. K., Sabri, A. H., Naser, Y., Himawan, A., Hutton, A. R., Anjani, Q. K., Volpe-Zanutto, F., Mishra, D., Li, M., Rodgers, A. M., Paredes, A. J., Larrañeta, E., Thakur, R. R. S., & Donnelly, R. F. (2023). Long-acting microneedle formulations. *Advanced drug delivery reviews*, 201, 115055. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2023.115055>.

Wang, B., Han, Y., Lin, Q., Liu, H., Shen, C., Nan, K., & Chen, H. (2016). *In vitro* and *in vivo* evaluation of xanthan gum-succinic anhydride hydrogels for the ionic strength-sensitive release of anti-bacterial agents. *Journal of Materials Chemistry B*, 4(10), 1853—1861. <https://doi.org/10.1039/C5TB02046H>.

Wang, Q. Q., Lin, J., Zhou, Q. Z., Peng, J., Zhang, Q., & Wang, J. H. (2024). Hyper-production of pullulan by a novel fungus of *Aureobasidium melanogenum* ZH27 through batch fermentation. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(1), 319. <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/1/319>.

Wang, B., Song, Q., Zhao, F., Xiao, H., Zhou, Z., & Han, Y. (2019). Purification and characterization of dextran produced by *Leuconostoc pseudomesenteroides* PC as a potential exopolysaccharide suitable for food applications. *Process Biochemistry*, 87, 187—195. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2019.08.020>.

Wang, Z., Wu, J., Zhu, L., & Zhan, X. (2016). Activation of glycerol metabolism in *Xanthomonas campestris* by adaptive evolution to produce a high-transparency and low-viscosity xanthan gum from glycerol. *Bioresource Technology*, 211, 390—397. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2016.03.096>.

Wao, A. A., Singh, S., Pandey, A., Kant, G., Choure, K., Amesho, K. T., & Srivastava, S. (2023). Microbial exopolysaccharides in the biomedical and pharmaceutical industries. *Heliyon*, 9(8). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e18613>.

Xue, S. J., Chen, L., Jiang, H., Liu, G. L., Chi, Z. M., Hu, Z., & Chi, Z. (2019). High pullulan biosynthesis from high concentration of glucose by a hyperosmotic resistant, yeast-like fungal strain isolated from a natural comb-honey. *Food chemistry*, 286, 123—128. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.01.206>.

Yáñez-Fernández, J., Herrera Ovando, M. G., Patlán Ramírez, L., Ramírez-Sotelo, G., Guarín, C. A., & Castro-Rodríguez, D. C. (2021). Factorial design to optimize dextran production by the native strain *Leuconostoc mesenteroides* SF3. *ACS omega*, 6(46), 31203—31210. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c04856>.

Yang, Y., Ye, G., Qi, X., Zhou, B., Yu, L., Song, G., & Du, R. (2024). Exploration of exopolysaccharide from *Leuconostoc mesenteroides* HDE-8: Unveiling structure, bioactivity, and food industry applications. *Polymers*, 16(7), 954. <https://doi.org/10.3390/polym16070954>.

Yuan, M., Niu, J., Xiao, Q., Ya, H., Zhang, Y., Fan, Y., Li, L., & Li, X. (2022). Hyaluronan-modified transfersomes based hydrogel for enhanced transdermal delivery of indomethacin. *Drug Delivery*, 29(1), 1232—1242. <https://doi.org/10.1080/10717544.2022.2053761>.

Zhang, Y., Jiang, G., Yu, W., Liu, D., & Xu, B. (2018). Microneedles fabricated from alginate and maltose for transdermal delivery of insulin on diabetic rats. *Materials Science and Engineering: C*, 85, 18—26. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.12.006>.