

УДК 547.458.81 + 661.728.7

## МИКРОКРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ЦЕЛЛЮЛОЗА: СТРУКТУРА, СВОЙСТВА И ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ (ОБЗОР)

© С.А. Аутлов, Н.Г. Базарнова, Е.Ю. Кушниц\*<sup>\*</sup>

*Алтайский государственный университет, пр. Ленина, 61, Барнаул, 656049 (Россия), e-mail: eugenekuschnier@gmail.com*

В обзоре представлены сведения о физико-химических свойствах и основных направлениях использования микрокристаллической целлюлозы в связи со структурно-морфологическими особенностями ее частиц. Подробно рассмотрены биомедицинские области применения микрокристаллической целлюлозы — производство лекарственных форм и создание нетоксичных биорезорбируемых материалов медицинского назначения. Показано, что основными факторами, определяющими области применения микрокристаллической целлюлозы, являются морфологические свойства частиц, высокоразвитая поверхность и физиологическая инертность.

*Ключевые слова:* микрокристаллическая целлюлоза, надмолекулярная структура, морфология, физико-химические свойства, гелеобразные дисперсии, лекарственные формы, материалы медицинского назначения.

Микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) — это продукт химической деструкции целлюлозы, отличающийся высокой степенью чистоты и высоким содержанием упорядоченной части целлюлозы с кристаллографической ориентацией макромолекул. Исследования по получению МКЦ и изучению ее свойств ведутся с 50-х гг. прошлого века. Выявленные особенности структуры и свойств МКЦ открыли перспективы ее использования и послужили в 1962 г. основанием для организации ее промышленного производства. С этого момента МКЦ приобрела большое практическое значение и используется в различных областях. Интерес к исследованию МКЦ не ослабевает до настоящего времени. В последние годы показаны новые возможности в изучении этого природного полимера и перспективности его применения.

МКЦ обладает структурой и свойствами, отличающими ее от традиционных волокнистых и порошковых целлюлоз [1]. По сравнению со всеми известными целлюлозными материалами МКЦ имеет максимальную степень кристалличности и плотность, обладая при этом высокой удельной поверхностью и уникальной способностью образовывать устойчивые тиксотропные гидрогели [2, 3].

МКЦ имеет порошкообразную морфологию и состоит из частиц, являющихся агрегатами микрокристаллитов целлюлозы, деструктированной до так называемой «предельной» степени полимеризации [4]. В зависимости от исходного целлюлозного материала и условий получения средние размеры частиц различных видов МКЦ находятся в пределах от 1 до 400 мкм [5]. Характерной их особенностью является значительное нарушение фибриллярной структуры поверхности волокон, связанное с разрушением отдельных элементов волокон исходной целлюлозы (аморфных прослоек), играющих роль связок между фибриллами [6].

---

*Аутлов Станислав Артурович* – старший преподаватель кафедры органической химии, кандидат химических наук, e-mail: maxtanly@gmail.com

*Базарнова Наталья Григорьевна* – заведующая кафедрой органической химии, профессор, доктор химических наук, тел.: (3852) 36-95-37, e-mail: bazarnova@chemwood.asu.ru

*Кушниц Евгений Юрьевич* – аспирант кафедры органической химии, e-mail: eugenekuschnier@gmail.com

Степень кристалличности МКЦ определяется структурными особенностями исходной целлюлозы — дефектностью микрокристаллитов и их различной устойчивостью к деструкции [3]. Индекс кристалличности, определяемый по данным рентгенодифрактометрии, составляет около 0,80 для МКЦ, получаемой из хлопкового волокна, и 0,63–0,70 для МКЦ, получаемой из древесной целлюлозы и целлюлозы однолетних растений [3, 7].

---

\* Автор, с которым следует вести переписку.

В зависимости от происхождения исходной целлюлозы (природная, мерсеризованная или регенерированная) МКЦ имеет структуру полиморфной модификации целлюлозы I или II. Микрокристаллические формы целлюлозы I и II характеризуются различной морфологией. Для микрокристаллитов целлюлозы I характерна иглоподобная форма, микрокристаллиты целлюлозы II отличаются гранулоподобной формой и меньшими размерами [8, 9].

Методами электронной микроскопии и рентгенофазового анализа установлены морфологические отличия между микрокристаллическими формами целлюлозы I различного происхождения. Микрокристаллиты хлопковой МКЦ несколько длиннее и толще, чем у древесной [10]. Микрокристаллические формы целлюлозы I из разных пород лиственной древесины характеризуются примерно одинаковыми размерами микрокристаллитов. Микрокристаллиты лиственной целлюлозы крупнее, чем у целлюлозы из однолетних растений [11].

Средняя степень полимеризации различных видов МКЦ, называемая также «предельной» степенью полимеризации, находится в пределах от 60 до 350 [2]. «Предельная» степень полимеризации — это относительно постоянная степень полимеризации целлюлозы, достигаемая в процессе очень длительной деструкции в мягких условиях или за очень короткие периоды деструкции в жестких условиях [12]. Величина «предельной» степени полимеризации зависит в первую очередь от размеров микрокристаллитов исходной целлюлозы и в меньшей степени — от условий получения МКЦ [13]. Для хлопковой МКЦ значение предельной степени полимеризации составляет 200–300, древесной — 120–280, целлюлозы вискозных волокон — 30–50 [14].

Одно из характерных свойств МКЦ — способность под воздействием высоких сдвиговых напряжений в воде диспергироваться с образованием устойчивых гелеобразных дисперсий, содержащих частицы длиной порядка 0,4 мкм и толщиной порядка 0,04 мкм. Размеры эти варьируют в зависимости от источника альфа-целлюлозы и, главным образом, от способа диспергирования. Наиболее эффективный способ диспергирования МКЦ — ультразвуковое облучение. Для недиспергированной МКЦ характерно широкое распределение частиц по размерам. При образовании гелеобразных дисперсий размер частиц заметно уменьшается, а распределение частиц по размерам становится статистически узким [3].

Благодаря способности диспергироваться в водной среде МКЦ имеет высокоразвитую гидрофильную поверхность, содержащую очень большое число активных гидроксильных групп. Удельная поверхность МКЦ в сухом состоянии равна 3,5–4,5 м<sup>2</sup>/г и при ее контакте с водой увеличивается в десятки раз, что свидетельствует о набухании МКЦ [15]. Гели МКЦ обладают высокой способностью удерживать воду. При этом характер изменения водоудержания и предельные значения водоудержания (от 250 до 300–320 %) близки для разных видов МКЦ и существенно не зависят от их происхождения [3, 6, 16]. Значения удельной поверхности и водоудерживающей способности МКЦ существенно зависят от способа диспергирования и метода определения этих показателей [16].

При изучении состояния воды в гелях МКЦ методом протонной магнитной релаксации было установлено [17], что количество прочносвязанной воды очень велико при низкой концентрации МКЦ в геле; с увеличением концентрации МКЦ оно уменьшается, достигая предельных значений при концентрации 20 %. Значительное количество «связанной» воды в разбавленных дисперсиях объясняется влиянием частиц МКЦ (дисперсной фазы) на агрегатную устойчивость молекул воды (дисперсионной среды). В концентрированных дисперсиях имеет место сильное взаимодействие между частицами МКЦ, поэтому «связывание» молекул воды осуществляется агрегатами частиц.

В работе [3] сопоставлены закономерности ультразвукового диспергирования МКЦ в воде и неводных жидких средах (этиловый спирт, глицерин, касторовое масло). Наибольшей диспергирующей способностью обладает вода, причем распределение частиц по размерам является узким. В этиловом спирте распределение также является статистически узким. При диспергировании в негидроксилсодержащей жидкости (касторовое масло) размеры частиц разнообразны, распределение широкое.

Механизм взаимодействия МКЦ с полярными гидроксилсодержащими жидкостями предполагает поверхностное набухание микрокристаллитов без разрушения их кристаллической решетки. Высокоактивная поверхность этих частиц обуславливает увеличение времени жизни агрегатов молекул жидкости, являющейся дисперсионной фазой по отношению к МКЦ. Это приводит к возникновению обладающих высокой стабильностью и адсорбционной активностью гелеобразных дисперсий МКЦ при ее диспергировании в воде и алифатических спиртах [3, 6].

Многие физико-химические свойства водных дисперсий МКЦ (в том числе ионообменные и электрокинетические) обусловлены наличием на поверхности ее частиц двойного электрического слоя, образующегося в результате ионизации различных функциональных групп, преимущественно карбоксильных. Диссоциацией последних при  $\text{pH} > 2$  объясняется отрицательный поверхностный заряд частиц МКЦ [18, 19].

Благодаря высокоразвитой активной поверхности МКЦ обладает высокой сорбционной способностью, которая определяется главным образом дисперсностью ее частиц и микропористостью и непосредственно не связана со степенью кристалличности и степенью полимеризации [6]. В работе [20] показано, что недиспергированная МКЦ и исходная целлюлоза характеризуются практически одинаковой сорбционной способностью. Однако после диспергирования сорбционная способность МКЦ заметно возрастает. Наибольшие величины сорбции наблюдаются при низких концентрациях МКЦ в гелеобразных дисперсиях, что согласуется с данными, полученными при определении количества связанной воды в этих дисперсиях методом ЯМР [17].

В работах [21, 22] проведено сравнительное изучение адсорбции катапола образцами МКЦ различного природного происхождения. Полученные данные свидетельствуют об общем характере адсорбционного взаимодействия образцов МКЦ с катаполом, а также о тех различиях, которые связаны с особенностями морфологической структуры МКЦ различного природного происхождения. Определяющими факторами при адсорбции катапола на различных образцах МКЦ являются значения их степени полимеризации и полидисперсность частиц по размеру. Кроме того, структурная упорядоченность образцов МКЦ, характеризующая степень кристалличности, также существенно влияет на величину адсорбции.

По причине дефектности кристаллитов и легкости распада в жидких средах на более мелкие структурные фрагменты МКЦ, несмотря на высокую кристалличность, проявляют высокую реакционную способность при различных химических воздействиях [3]. Авторами работ [23–26] изучена реакционная способность МКЦ в реакциях карбоксиметилирования, ацетилирования, окисления надйодной кислотой и в реакции с бифункциональным реагентом — дихлоруксусной кислотой. Проведенные исследования показали, что в реакциях алкилирования, этерификации и окисления МКЦ проявляет большую реакционную способность, чем исходная целлюлоза. Реакционная способность МКЦ в межмолекулярной реакции сшивания дихлоруксусной кислотой понижена ввиду низкой молекулярной массы и уменьшения вероятности образования поперечных связей между макромолекулами.

Высокая реакционная способность и низкая молекулярная масса МКЦ позволяют проводить ее химическое модифицирование при малых жидкостных модулях, более эффективно используя реагенты в течение более короткого времени и в более мягких условиях. Кроме того, высокая реакционная способность МКЦ позволяет получать ее производные в коллоидной форме [3].

Рассмотренные особенности морфологической структуры и свойств МКЦ обуславливают успешное применение этой наиболее чистой формы целлюлозы в различных областях и демонстрируют ее преимущества над другими видами целлюлозных материалов. МКЦ, благодаря уникальности морфологической структуры и физико-химических свойств, в виде порошка и геля находит широкое применение в различных областях промышленности и техники, не приемлемых для традиционных целлюлозных волокон [3].

Высокая химическая чистота и физиологическая инертность МКЦ в сочетании с другими ценными качествами (химическая стойкость, нерастворимость в воде и органических растворителях, отсутствие вкуса, запаха и окраски) позволяют использовать ее в качестве наполнителя, стабилизатора и эмульгатора в пищевой, косметической и фармацевтической промышленности [27]. МКЦ используют как наполнитель в производстве пластических масс, керамических огнеупоров и фарфора, стабилизатор водных красок и различных эмульсий, для получения фильтрующих материалов, как связующее при получении бумаги сухим способом и нетканых материалов [2]. В аналитической химии МКЦ используют в колоночной и тонкослойной хроматографии [20].

МКЦ можно также применять в качестве исходного материала для получения различных производных целлюлозы — сложных и простых эфиров, привитых сополимеров. Получающиеся эфиры в отличие от аналогичных высокомолекулярных производных имеют пониженную среднюю степень полимеризации и могут быть переведены в раствор в значительно больших концентрациях [2, 3]. Кроме того, МКЦ можно использовать в качестве матрицы для получения целлюлозных нанокомпозитов, содержащих стабилизированные наночастицы переходных металлов [28, 29], а также как исходный материал для получения нанокристаллической целлюлозы [30].

В настоящее время одними из наиболее продуктивных и стремительно развивающихся сфер применения МКЦ являются фармацевтическая и медицинская промышленность. Здесь МКЦ используется в качестве высокоэффективного полифункционального вспомогательного вещества при изготовлении твердых и мягких лекарственных форм и как исходный материал для создания нетоксичной биорезорбируемой продукции медицинского назначения.

В производстве твердых лекарственных форм (таблеток, капсул и гранул) МКЦ применяется в качестве наполнителя, проявляющего связующие и улучшающие скольжение свойства [31]. Использование МКЦ позволяет повысить сыпучесть и пресуемость таблеточных смесей [32–34], обеспечивает возможность прямого прессования и сухого гранулирования лекарственного порошка [35], увеличивает прочность таблеток [36]. При изготовлении лекарственных форм методами влажного гранулирования и экструзии применение МКЦ способствует сферонизации гранул и делает их более гладкими [37–39]. Благодаря химической чистоте и низкому влагосодержанию МКЦ обеспечивает получение таблеток, характеризующихся высокой химической стойкостью и стабильностью окраски [40].

Изучение модельных систем *МКЦ – лекарственное вещество* позволило выявить некоторые специфические особенности препаратов, получаемых с использованием МКЦ, и открыло новые возможности ее применения в производстве твердых лекарственных форм. В ряде исследований показано, что в процессе приготовления лекарственных форм (в особенности с применением механоактивации) между МКЦ и молекулами лекарственных веществ, содержащими разнообразные функциональные группы, имеет место физико-химическое взаимодействие достаточно сложного характера, обусловленное образованием водородных связей, силами Ван-дер-Ваальса и другими типами межмолекулярных взаимодействий [41, 42].

Также установлено, что интенсивная механическая обработка лекарственных веществ с МКЦ приводит к их диспергированию и распределению в матрице носителя с образованием «привитых комплексов», нанокристаллических или аморфных композитов, увеличивая тем самым удельную поверхность активного ингредиента [43]. Совместная механическая обработка смесей лекарственных веществ с МКЦ позволяет стабилизировать образующиеся метастабильные состояния, способствует увеличению скорости растворения и растворимости труднорастворимых лекарственных веществ, повышению их биологической доступности [44–47].

Предполагается, что механизм выделения молекул лекарственных веществ, находящихся в межмолекулярном взаимодействии с матрицей носителя, отличается от обычного механизма растворения. В то время как при обычном растворении в раствор могут диффундировать только молекулы, находящиеся на поверхности твердого тела, в случае механически обработанных смесей вода ослабляет водородные связи между молекулами МКЦ, облегчая тем самым выделение молекул лекарственных веществ из матрицы [43]. Однако достаточно сильные межмолекулярные взаимодействия между молекулами лекарственного вещества и матрицы носителя (МКЦ) могут приводить к замедлению высвобождения активного ингредиента и пролонгированию действия лекарственного средства. Способность МКЦ пролонгировать действие лекарственных средств используется в производстве матричных таблеток, обеспечивающих контролируемое высвобождение активного вещества [48].

Имеется положительный опыт применения МКЦ в качестве матрицы для получения конъюгатов с физиологически активными полимерами синтетической и белковой природы. Путем адсорбционного взаимодействия осуществлено модифицирование МКЦ полимерным антисептиком катаполлом [21, 22]. Микрокристаллическая целлюлозная матрица использована для иммобилизации сывороточного альбумина человека [49] и протеолитических ферментов — трипсина и  $\alpha$ -химотрипсина [50].

Помимо специфического межмолекулярного взаимодействия с лекарственными веществами, не менее важной особенностью МКЦ как вспомогательного вещества является ее способность диспергироваться в воде и органических растворителях с образованием гелеобразных коллоидных дисперсий [10, 51]. В последнее время в России и за рубежом диспергированная до коллоидных размеров МКЦ стала широко использоваться в качестве наполнителя и стабилизатора в производстве суспензионных лекарственных форм — гелей, мазей и кремов [52]. Коллоидная МКЦ также рекомендована как компонент зубных паст, не содержащих абразивные вещества. При этом отмечено, что использование МКЦ позволяет усилить гигиеническое и профилактическое действие зубных паст [27].

Высокая сорбционная способность МКЦ позволяет использовать ее в качестве энтеросорбента, обладающего неспецифическим дезинтоксикационным действием, и диетической добавки, уменьшающей

всасывание жиров и холестерина [53]. МКЦ физиологически инертна, поэтому специальных ограничений при ее использовании в качестве пищевой добавки не требуется [3]. Однако отмечено, что помимо токсинов МКЦ связывает в желудочно-кишечном тракте кальций, магний и железо, выводя их из организма, и в суточном рационе человека должно содержаться не более 25 г целлюлозы [54]. У белых крыс линии Вистар, получавших МКЦ в дозах 1000–2000 мг/кг/сутки, после двух месяцев наблюдения появлялись признаки гематотоксичности, выражавшиеся в развитии тромбоцитопении, эритроцитопении, уменьшении содержания гемоглобина, ретикулоцитозе и повышении скорости оседания эритроцитов. За весь период наблюдения МКЦ препятствовала увеличению массы тела лабораторных животных [55].

В работе [56] показана возможность применения частиц МКЦ, имеющих шарообразную форму, в качестве твердого эмболизирующего агента для селективной закупорки (окклюзии) кровеносных сосудов. Благодаря высокой биологической совместимости, а также низкой вероятности появления неблагоприятных последствий, материал в целом подходит для внутрисосудистых приложений, в частности, для эндовазкулярной эмболизации источника кровотечения.

Таким образом, основными характеристиками МКЦ, определяющими направления ее использования, являются морфология и микропористость частиц, способность к образованию высокоразвитой активной поверхности, высокая чистота и физиологическая инертность. Несмотря на огромное число исследований, проведенных в последние десятилетия, МКЦ все еще остается одним из самых перспективных материалов XXI в. Проводимые в настоящее время исследования наряду с тенденциями к созданию экологически безопасных технологий, основанных на использовании сырья растительного происхождения, увеличивают интерес к МКЦ и продуктам ее модифицирования, демонстрируя расширение областей применения этих материалов в будущем.

### Список литературы

1. Ardizzone S., Dioguardi F.S., Mussini T., Mussini P.R., Rondinini S., Vercelli B., Vertova A. Microcrystalline cellulose powders: structure, surface features and water sorption capability // *Cellulose*. 1999. Vol. 6. N1. Pp. 57–69.
2. Азаров В.И., Буров А.В., Оболенская А.В. Микрокристаллическая целлюлоза // *Химия древесины и синтетических полимеров: учеб. для вузов*. СПб., 1999. С. 578–579.
3. Петропавловский Г.А., Котельникова Н.Е. Микрокристаллическая целлюлоза (обзор) // *Химия древесины*. 1979. № 6. С. 3–21.
4. Battista O.A., Smith P.A. Microcrystalline cellulose // *Industrial and Engineering Chemistry*. 1962. Vol. 54. N9. Pp. 20–29.
5. Акбарова С.Р., Балтаева М.М., Сарымсаков А.А., Рашидова С.Ш. Исследование возможности получения наноразмерных частиц микрокристаллической целлюлозы с гелеобразующими свойствами // *Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья: материалы II Всероссийской конференции*. 21–22 апреля 2005 г. Барнаул, 2005. Книга I. С. 19–21.
6. Петропавловский Г.А., Котельникова Н.Е., Погодина Т.Е. Свойства целлюлозы с деструктурированной формой волокон (порошкообразной целлюлозы) // *Химия древесины*. 1983. №6. С. 78–82.
7. Щербакова Т.П., Котельникова Н.Е., Быховцова Ю.В. Сравнительное изучение образцов порошковой и микрокристаллической целлюлозы различного природного происхождения. Надмолекулярная структура и химический состав порошковых образцов // *Химия растительного сырья*. 2012. №2. С. 5–14.
8. Баттиста О. Микрокристаллическая целлюлоза // *Целлюлоза и ее производные: в 2 т. пер. с англ. / под ред. З.А. Роговина*. М., 1974. Т. 2. С. 412–423.
9. Герт Е.В., Матюлько А.В., Шишонок М.В., Зубец О.В., Капуцкий Ф.Н. Азотнокислый способ получения порошковых форм целлюлозы II различной морфологии и их сравнительная структурно-сорбционная характеристика // *Журнал прикладной химии*. 2003. Т. 76, вып. 8. С. 1375–1381.
10. Миркамилов Ш.М., Султанова Б.М. Получение гидрогелей на основе хлопковой целлюлозы // *Химия природных соединений*. 2000. №1. С. 71–73.
11. Торгашов В.И., Зубец О.В., Герт Е.В., Капуцкий Ф.Н. Сравнительное исследование надмолекулярной структуры целлюлозы из лиственной древесины, стеблей ржи, рапса и сои // *Химия растительного сырья*. 2012. №1. С. 31–37.
12. Battista O.A. Hydrolysis and crystallization of cellulose // *Industrial and Engineering Chemistry*. 1950. Vol. 42, N3. Pp. 502–507.
13. Филипп Б., Штеге Х.-Х. Влияние различных параметров реакции на гетерогенный гидролитический распад целлюлозы при получении микрокристаллического целлюлозного порошка // *Химия древесины*. 1976. №2. С. 3–9.
14. Гальбрайт Л.С. Целлюлоза и ее производные // *Соросовский образовательный журнал*. 1996. №11. С. 47–53.
15. Беляков Н.А., Королькова С.В. Адсорбенты: каталог-справочник. СПб., 1997. 80 с.

16. Щербакова Т.П., Котельникова Н.Е., Быховцева Ю.В. Сравнительное изучение образцов порошковой и микрокристаллической целлюлозы различного природного происхождения. Физико-химические характеристики // *Химия растительного сырья*. 2011. №3. С. 33–42.
17. Котельникова Н.Е., Петропавловский Г.А., Шевелев В.А., Волкова Л.А., Васильева Г.Г. Взаимодействие микрокристаллической целлюлозы с водой // *Cellulose Chemistry and Technology*. 1976. Vol. 4. No. 10. Pp. 391–399.
18. Сидорова М.П., Ермакова Л.Э., Котельникова Н.Е., Кудина Н.П. Электроповерхностные свойства микрокристаллической целлюлозы различного происхождения в растворах 1:1-зарядных электролитов // *Коллоидный журнал*. 2001. Т. 63. №1. С. 106–113.
19. Жуков А.Н., Батуренко Д.Ю., Чернобережский Ю.М., Лоренсон А.В. Электропроводность и электрокинетический потенциал частиц микрокристаллической целлюлозы в водных растворах HCl и NaOH // *Коллоидный журнал*. 2003. Т. 65. №3. С. 343–346.
20. Котельникова Н.Е., Петропавловский Г.А., Погодина Т.Е. Исследование структуры и хроматографических свойств микрокристаллической целлюлозы, полученной из древесины березы // *Химия древесины*. 1980. №6. С. 3–12.
21. Панарин Е.Ф., Котельникова Н.Е., Цзе Сун, Кочеткова И.С., Шилов С.В. Взаимодействие синтетического полимерного антисептика катапола с микрокристаллической целлюлозой // *Журнал прикладной химии*. 1995. Т. 68. Вып. 11. С. 1883–1889.
22. Котельникова Н.Е., Панарин Е.Ф., Кудина Н.П., Юньфа Хоу, Шусю Ли, Фусиап Ван, Бэшен Сюю. Сравнительное изучение адсорбции полимерного антисептика катапола образцами микрокристаллической целлюлозы различного природного происхождения // *Журнал общей химии*. 1999. Т. 69, вып. 8. С. 1376–1383.
23. Петропавловский Г.А., Котельникова Н.Е., Васильева Г.Г., Волкова Л.А. О некоторых эффектах структуры целлюлозы // *Cellulose Chemistry and Technology*. 1971. Vol. 2, N5. Pp. 105–116.
24. Котельникова Н.Е., Петропавловский Г.А. Сравнительное изучение окисления микрокристаллической и хлопковой целлюлоз надйодной кислотой // *Cellulose Chemistry and Technology*. 1974. Vol. 3, N8. Pp. 203–214.
25. Петропавловский Г.А., Чернова З.Д., Котельникова Н.Е. Полярографическое изучение кинетики частичного окисления микрокристаллической целлюлозы надйодной кислотой и свойств диальдегидцеллюлозы // *Журнал прикладной химии*. 1977. Т. 50. Вып. 6. С. 1348–1352.
26. Петропавловский Г.А., Котельникова Н.Е. О реакции целлюлозы с дихлоруксусной кислотой // *Журнал прикладной химии*. 1974. Т. 47. Вып. 10. С. 2290–2293.
27. Кочева Л.С., Карманов А.П. Целлюлоза и лигнин в медицине // *Физикохимия растительных полимеров: материалы V Международной конференции*. 8–11 июля 2013 г. Архангельск, 2013. С. 113–116.
28. Котельникова Н.Е., Лысенко Е.Л., Новоселов Н.П. Интеркалирование наночастиц кобальта и его оксидов в микрокристаллическую целлюлозную матрицу // *Вестник СПГУТД*. 2007. №13. С. 70–71.
29. Котельникова Н.Е., Лысенко Е.Л., Serimaa R., Pirkkalainen K., Vainio U., Лаврентьев В.К., Медведева Д.А., Шахмин А.Л., Сапрыкина Н.Н., Новоселов Н.П. Целлюлоза как нанореактор для получения наночастиц никеля // *Высокомолекулярные соединения. Серия А*. 2008. Т. 50. №1. С. 63–70.
30. Xiong R., Zhang X., Tian D., Zhou Z., Lu C. Comparing microcrystalline with spherical nanocrystalline cellulose from waste cotton fabrics // *Cellulose*. 2012. Vol. 19. No. 4. Pp. 1189–1198.
31. Егошина Ю.А., Поцелуева Л.А. Современные вспомогательные вещества в таблеточном производстве // *Успехи современного естествознания*. 2009. №10. С. 30–33.
32. Емшанова С.В., Лащева О.Ю., Садчикова Н.П., Зуев А.П. Получение таблеток с пролонгированным высвобождением активного вещества методом прямого прессования // *Химико-фармацевтический журнал*. 2006. Т. 40, №8. С. 41–44.
33. Williams R.O., Sriwongjanya M., Barron M.K. Compaction properties of microcrystalline cellulose using tableting indices // *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 1997. Vol. 23, N7. Pp. 695–704.
34. Podczek F., Sharma M. The influence of particle size and shape of components of binary powder mixtures on the maximum volume reduction due to packing // *International Journal of Pharmaceutics*. 1996. Vol. 137, N1. Pp. 41–47.
35. Воскобойникова И.В., Авакян С.Б., Сокольская Т.А., Тюляев И.И., Багирова В.Л., Колхир В.К., Сакович Г.С. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток. Использование высокомолекулярных соединений для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса // *Химико-фармацевтический журнал*. 2005. Т. 39, №1. С. 22–28.
36. Landenpaa E., Niskanen M., Yliruusi J. Study of some essential physical characteristics of Three Avicel PA grades using a mixture desing // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 1996. Vol. 42, N3. Pp. 177–182.
37. Inghelbrecht S., Remon J.P. Roller compaction and tableting of microcrystalline cellulose/drug mixtures // *International Journal of Pharmaceutics*. 1998. Vol. 161, N2. Pp. 215–224.
38. Vertommen J., Rombaut P., Kinget R. Shape and surface smoothness of pellets made in a rotary processor // *International Journal of Pharmaceutics*. 1997. Vol. 146, N1. Pp. 21–29.
39. Tuleu C., Chaumeilm J. C. Small-scale characterization of wet powder masses suitable for extrusion-spheronization // *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 1998. Vol. 24, N5. Pp. 423–429.
40. Большаков В.Н. Вспомогательные вещества в технологии лекарственных форм: текст лекций. Л., 1991. 48 с.
41. Бурханова Н.Д., Югай С.М., Халиков С.С., Турганов М.М., Муратова С.А., Никонович Г.В., Арипов Х.Н. Взаимодействие на молекулярном и надмолекулярном уровне лекарственных веществ с микрокристаллической целлюлозой // *Химия природных соединений*. 1997. №3. С. 440–447.

42. Фазилова С.А., Бурханова Н.Д., Югай С.М., Пулатова Х.П., Никонович Г.В., Рашидова С.Ш. К проблеме взаимодействия на молекулярном и надмолекулярном уровне в системах на основе микрокристаллической целлюлозы и трихлорофена // Химико-фармацевтический журнал. 2005. Т. 39, №12. С. 40–43.
43. Мызь С.А., Шахтшнейдер Т.П., Медведева А.С., Болдырев В.В., Кузнецова С.А., Кузнецов Б.Н., Данилов В.Г., Яценкова О.В. Механохимическая солиubilization пироксикама с использованием микрокристаллической целлюлозы, полученной способом каталитической делигнификации опилок древесины осины // Химия в интересах устойчивого развития. 2007. Т. 15. №6. С. 677–682.
44. Yamamoto K., Nakano M., Arita T., Nakai Y. Dissolution rate and bioavailability of griseofulvin from a ground mixture with microcrystalline cellulose // Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics. 1974. Vol. 2, №6. Pp. 487–493.
45. Nakai Y., Fukuoka E., Nakajima S., Yamamoto K. Effects of grinding on physical and chemical properties of crystalline medicinals with microcrystalline cellulose. I. Some physical properties of crystalline medicinals in ground mixtures // Chemical and Pharmaceutical Bulletin. 1977. Vol. 25, №12. Pp. 3340–3346.
46. Ikekawa A., Hayakawa S. The effect of diluents on the mechanochemical change in the solid state of amobarbital // Bulletin of the Chemical Society of Japan. 1982. Vol. 55, №4. Pp. 1261–1266.
47. Ягодин А.Ю., Душкин А.В., Болдырев В.В. Высвобождение кислоты ацетилсалициловой, клофелина и нозепама из твердых дисперсий на основе целлюлозы // Фармация. 1991. №3. С. 69–71.
48. Ali A.S., Ali A.M., Mohammed F.A. Formulation and evaluation of controlled-release aminophylline matrix tablets // Bulletin of Pharmaceutical Sciences Assiut University. 1997. Vol. 20, №2. Pp. 141–146.
49. Kotelnikova N.E., Lashkevich O.V., Panarin E.F. Mutual effect of the interaction of human serum albumin with cellulose in water // Macromolecular Symposia. 2001. Vol. 166, №1. Pp. 147–156.
50. Котельникова Н.Е., Михайлова С.А., Власова Е.Н. Иммуобилизация протеолитических ферментов трипсина и  $\alpha$ -химотрипсина на целлюлозной матрице // Журнал прикладной химии. 2007. Т. 80, вып. 2. С. 323–330.
51. Капуцкий Ф.Н., Герт Е.В., Торгашов В.И., Зубец О.В. Гидрогели медицинского назначения, полученные путем окислительно-гидролитической модификации целлюлозы // Химические волокна. 2005. №6. С. 59–62.
52. Patent 5769934 (US). Method for producing microcrystalline cellulose / E.Y.W. Ha, C.D. Landi // 1998.
53. Кугач В.В., Константин Ж. Микрокристаллическая целлюлоза в производстве таблеток // Вестник фармации. 2006. №4. С. 72–79.
54. Дудкин М.С., Казанская И.С., Базилевский А.С. Пищевые волокна (обзор) // Химия древесины. 1984. №2. С. 3–14.
55. Доркина Е.Г., Гаврилин М.В., Терехов А.Ю., Саджая Л.Е., Огурцов Ю.А., Сергеева Е.О. Изучение некоторых токсических свойств микрокристаллической целлюлозы при длительном применении // Токсикологический вестник. 2007. №4. С. 34–37.
56. Kai Y., Namada J., Morioka M., Todaka T., Hasegawa S., Ushio Y. The utility of the microcrystalline cellulose sphere as a particulate embolic agent: an experimental study // American Journal of Neuroradiology. 2000. Vol. 21, №6. Pp. 1160–1163.

*Поступило в редакцию 2 февраля 2013 г.*

*После переработки 10 августа 2013 г.*

*Autlov S.A., Bazarnova N.G., Kushnir E.J.\** MICROCRYSTALLINE CELLULOSE. STRUCTURE, PROPERTIES AND APPLICATIONS (REVIEW)

*Altai State University, pr. Lenina, 61, Barnaul, 656049 (Russia), e-mail: eugenekuschnier@gmail.com*

This review provides information about the physicochemical properties and basic directions of microcrystalline cellulose use due to the structural and morphological features of its particles. Biomedical applications of microcrystalline cellulose, such as the production of dosage forms and making non-toxic bioresorbable materials for medical applications, discussed in detail. The main factors that determine the applications of microcrystalline cellulose are the morphological characteristics of the particles, a highly developed surface and physiological inertness, it was shown.

**Keywords:** microcrystalline cellulose, supermolecular structure, morphology, physicochemical properties, gel-like dispersion, dosage forms, medical materials.

### References

1. Ardizzone S., Dioguardi F.S., Mussini T., Mussini P.R., Rondinini S., Vercelli B., Vertova A. *Cellulose*, 1999, vol. 6, no. 1, pp. 57–69.
2. Azarov V.I., Burov A.V., Obolenskaia A.V. *Khimiia drevesiny i sinteticheskikh polimerov* [Wood chemistry and synthetic polymers]. St. Petersburg, 1999, pp. 578–579. (in Russ.).
3. Petropavlovskii G.A., Kotel'nikova N.E. *Khimiia drevesiny*, 1979, no. 6, pp. 3–21. (in Russ.).
4. Battista O.A., Smith P.A. *Industrial and Engineering Chemistry*, 1962, vol. 54, no. 9, pp. 20–29.
5. Akbarova S.R., Baltaeva M.M., Sarymsakov A.A., Rashidova S.Sh. *Novye dostizheniia v khimii i khimicheskoi tekhnologii rastitel'nogo syr'ia: materialy II Vserossiiskoi konferentsii*. [New advances in chemistry and chemical engineering plant materials: Materials II All-Russian Conference]. Barnaul, 2005, part. I, pp. 19–21. (in Russ.).
6. Petropavlovskii G.A., Kotel'nikova N.E., Pogodina T.E. *Khimiia drevesiny*, 1983, no. 6, pp. 78–82. (in Russ.).
7. Shcherbakova T.P., Kotel'nikova N.E., Bykhovtsova Iu.V. *Khimiia rastitel'nogo syr'ia*, 2012, no. 2, pp. 5–14. (in Russ.).
8. Battista O. *Tseliuloza i ee proizvodnye. pod red. Z.A. Rogovina*. [Cellulose and its derivatives. Ed. Z.A. Rogovin]. Moscow, 1974, vol. 2, pp. 412–423. (in Russ.).
9. Gert E.V., Matiul'ko A.V., Shishonok M.V., Zubets O.V., Kaputskii F.N. *Zhurnal prikladnoi khimii*, 2003, vol. 76, no. 8, pp. 1375–1381. (in Russ.).
10. Mirkamilov Sh.M., Sultanova B.M. *Khimiia prirodnykh soedinenii*, 2000, no. 1, pp. 71–73. (in Russ.).
11. Torgashov V.I., Zubets O.V., Gert E.V., Kaputskii F.N. *Khimiia rastitel'nogo syr'ia*, 2012, no. 1, pp. 31–37. (in Russ.).
12. Battista O.A. *Industrial and Engineering Chemistry*, 1950, vol. 42, no. 3, pp. 502–507.
13. Filipp B., Shtege Kh.-Kh. *Khimiia drevesiny*, 1976, no. 2, pp. 3–9. (in Russ.).
14. Gal'braikh L.S. *Sorosovskii obrazovatel'nyi zhurnal*, 1996, no. 11, pp. 47–53. (in Russ.).
15. Beliaikov N.A., Korol'kova S.V. *Adsorbenty: katalog-spravochnik*. [Adsorbents: catalog-directory.]. St. Petersburg, 1997, 80 p. (in Russ.).
16. Shcherbakova T.P., Kotel'nikova N.E., Bykhovtseva Iu.V. *Khimiia rastitel'nogo syr'ia*, 2011, no. 3, pp. 33–42. (in Russ.).
17. Kotel'nikova N.E., Petropavlovskii G.A., Shevelev V.A., Volkova L.A., Vasil'eva G.G. *Cellulose Chemistry and Technology*, 1976, vol. 4, no. 10, pp. 391–399.
18. Sidorova M.P., Ermakova L.E., Kotel'nikova N.E., Kudina N.P. *Kolloidnyi zhurnal*, 2001, vol. 63, no. 1, pp. 106–113. (in Russ.).
19. Zhukov A.N., Baturenko D.Iu., Chernoberezhskii Iu.M., Lorentsson A.V. *Kolloidnyi zhurnal*, 2003, vol. 65, no. 3, pp. 343–346. (in Russ.).
20. Kotel'nikova N.E., Petropavlovskii G.A., Pogodina T.E. *Khimiia drevesiny*, 1980, no. 6, pp. 3–12. (in Russ.).
21. Panarin E.F., Kotel'nikova N.E., Tsze Sun, Kochetkova I.S., Shilov S.V. *Zhurnal prikladnoi khimii*, 1995, vol. 68, no. 11, pp. 1883–1889. (in Russ.).
22. Kotel'nikova N.E., Panarin E.F., Kudina N.P., Iun'fa Khou, Shusiu Li, Fusiap Van, Baeshen Suiu. *Zhurnal obshchei khimii*, 1999, vol. 69, no. 8, pp. 1376–1383. (in Russ.).
23. Petropavlovskii G.A., Kotel'nikova N.E., Vasil'eva G.G., Volkova L.A. *Cellulose Chemistry and Technology*, 1971, vol. 2, no. 5, pp. 105–116.
24. Kotel'nikova N.E., Petropavlovskii G.A. *Cellulose Chemistry and Technology*, 1974, vol. 3, no. 8, pp. 203–214.
25. Petropavlovskii G.A., Chernova Z.D. Kotel'nikova N.E. *Zhurnal prikladnoi khimii*, 1977, vol. 50, no. 6, pp. 1348–1352. (in Russ.).
26. Petropavlovskii G.A., Kotel'nikova N.E. *Zhurnal prikladnoi khimii*, 1974, vol. 47, no. 10, pp. 2290–2293. (in Russ.).
27. Kocheva L.S., Karmanov A.P. *Fizikokhimiia rastitel'nykh polimerov: materialy V mezhdunarodnoi konferentsii*. [Physical Chemistry of Plant Polymers: the V International Conference]. Arkhangelsk, 2013, pp. 113–116. (in Russ.).
28. Kotel'nikova N.E., Lysenko E.L., Novoselov N.P. *Vestnik SPGUTD*, 2007, no. 13, pp. 70–71. (in Russ.).
29. Kotel'nikova N.E., Lysenko E.L., Serimaa R., Pirkkalainen K., Vainio U., Lavrent'ev V.K., Medvedeva D.A., Shakhmin A.L., Saprykina N.N., Novoselov N.P. *Vysokomolekuliarnye soedineniia. Seriia A*, 2008, vol. 50, no. 1, pp. 63–70. (in Russ.).
30. Xiong R., Zhang X., Tian D., Zhou Z., Lu C. *Cellulose*, 2012, vol. 19, no. 4, pp. 1189–1198.
31. Egoshina Iu.A., Potselueva L.A. *Uspekhi sovremenno ego estestvoznaniia*, 2009, no. 10, pp. 30–33. (in Russ.).

\* Corresponding author.



32. Emshanova S.V., Lashcheva O.Iu., Sadchikova N.P., Zuev A.P. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*, 2006, vol. 40, no. 8, pp. 41–44. (in Russ.).
33. Williams R.O., Sriwongjanya M., Barron M.K. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1997, vol. 23, no. 7, pp. 695–704.
34. Podczeczek F., Sharma M. *International Journal of Pharmaceutics*, 1996, vol. 137, no. 1, pp. 41–47.
35. Voskoboinikova I.V., Avakian S.B., Sokol'skaia T.A., Tiuliaev I.I., Bagirova V.L., Kolkhir V.K., Sakovich G.S. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*, 2005, vol. 39, no. 1, pp. 22–28. (in Russ.).
36. Landenpaa E., Niskanen M., Yliruusi J. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 1996, vol. 42, no. 3, pp. 177–182.
37. Inghelbrecht S., Remon J.P. *International Journal of Pharmaceutics*, 1998, vol. 161, no. 2, pp. 215–224.
38. Vertommen J., Rombaut P., Kinget R. *International Journal of Pharmaceutics*, 1997, vol. 146, no. 1, pp. 21–29.
39. Tuleu C., Chaumeil J. C. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1998, vol. 24, no. 5, pp. 423–429.
40. Bol'shakov V.N. *Vspomogatel'nye veshchestva v tekhnologii lekarstvennykh form*. [Excipients in the art dosage forms.]. Leningrad, 1991, 48 p. (in Russ.).
41. Burkhanova N.D., Iugai S.M., Khalikov S.S., Turganov M.M., Muratova S.A., Nikonovich G.V., Aripov Kh.N. *Khimiia prirodnnykh soedinenii*, 1997, no. 3, pp. 440–447. (in Russ.).
42. Fazilova S.A., Burkhanova N.D., Iugai S.M., Pulatova Kh.P., Nikonovich G.V., Rashidova S.Sh. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*, 2005, vol. 39, no. 12, pp. 40–43. (in Russ.).
43. Myz' S.A., Shakhtshneider T.P., Medvedeva A.S., Boldyrev V.V., Kuznetsova S.A., Kuznetsov B.N., Danilov V.G., Iatsenkova O.V. *Khimiia v interesakh ustoichivogo razvitiia*, 2007, vol. 15, no. 6, pp. 677–682. (in Russ.).
44. Yamamoto K., Nakano M., Arita T., Nakai Y. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 1974, vol. 2, no. 6, pp. 487–493.
45. Nakai Y., Fukuoka E., Nakajima S., Yamamoto K. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1977, vol. 25, no. 12, pp. 3340–3346.
46. Ikekawa A., Hayakawa S. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* 1982, vol. 55, no. 4, pp. 1261–1266.
47. Iagodin A.Iu., Dushkin A.V., Boldyrev V.V. *Farmatsiia*, 1991, no. 3, pp. 69–71. (in Russ.).
48. Ali A.S., Ali A.M., Mohammed F.A. *Bulletin of Pharmaceutical Sciences Assiut University*, 1997, vol. 20, no. 2, pp. 141–146.
49. Kotelnikova N.E., Lashkevich O.V., Panarin E.F. *Macromolecular Symposia*, 2001, vol. 166, no. 1, pp. 147–156.
50. Kotelnikova N.E., Mikhailova S.A., Vlasova E.N. *Zhurnal prikladnoi khimii*, 2007, vol. 80, no. 2, pp. 323–330. (in Russ.).
51. Kaputskii F.N., Gert E.V., Torgashov V.I., Zubets O.V. *Khimicheskie volokna*, 2005, no. 6, pp. 59–62.
52. Patent 5769934 (US). 1998.
53. Kugach V.V., Konstantin Zh. *Vestnik farmatsii*, 2006, no. 4, pp. 72–79. (in Russ.).
54. Dudkin M.S., Kazanskaia I.S., Bazilevskii A.S. *Khimiia drevesiny*, 1984, no. 2, pp. 3–14. (in Russ.).
55. Dorkina E.G., Gavrilin M.V., Terekhov A.Iu., Sadzhaia L.E., Ogurtsov Iu.A., Sergeeva E.O. *Toksikologicheskii vestnik*, 2007, no. 4, pp. 34–37. (in Russ.).
56. Kai Y., Hamada J., Morioka M., Todaka T., Hasegawa S., Ushio Y. *American Journal of Neuroradiology*, 2000, vol. 21, no. 6, pp. 1160–1163.

Received February 2, 2013

Revised August 10, 2013

