На правах рукописи

Лосев Евгений Александрович

ИССЛЕДОВАНИЕ КРИСТАЛЛИЧЕСКИХ ФАЗ, ОБРАЗУЮЩИХСЯ В СИСТЕМАХ «ГЛИЦИН-КАРБОНОВАЯ КИСЛОТА» И «СЕРИН-КАРБОНОВАЯ КИСЛОТА»

02.00.21 — Химия твёрдого тела

АВТОРЕФЕРАТ

диссертация на соискание учёной степени

кандидата химических наук

Новосибирск – 2014

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте химии твёрдого тела и механохимии Сибирского отделения Российской академии наук и Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет».

Научный руководитель:	доктор химических наук, профессор Болдырева Елена Владимировна
Официальные оппоненты:	Романенко Галина Владиславовна, доктор химических наук, учёный секретарь Международного томографического центра СО РАН (г. Новосибирск)
	Родионова Татьяна Васильевна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник Института неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН (г. Новосибирск)
Ведущая организация:	Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова

Защита состоится «19» декабря 2014 г. в 10^{00} на заседании диссертационного совета Д 003.044.01 при Институте химии твёрдого тела и механохимии Сибирского отделения РАН по адресу:
630128, г. Новосибирск, ул. Кутателадзе, 18.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Института химии твёрдого тела и механохимии СО РАН: http://www.solid.nsc.ru.

Автореферат разослан «10» ноября 2014 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета, к.х.н. Шахтшнейдер
Татьяна Петровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Молекулярные соли и смешанные кристаллы известны давно, но стали активно исследоваться сравнительно недавно. Многообразие кристаллических структур молекулярных соединений обусловлено наличием нескольких типов межмолекулярных взаимодействий, высокой конформационной гибкостью молекул, лабильностью сети водородных связей, низкой симметрией кристаллической структуры. Большое разнообразие комбинаций компонентов при синтезе нового со-кристалла открывает широкие возможности для супрамолекулярного дизайна и инженерии кристаллов с целью разработки новых материалов.

Отдельным направлением изучения молекулярных солей и со-кристаллов является разработка методов синтеза и исследование физико-химических свойств фармацевтических смешанных кристаллов, которые рассматриваются в качестве перспективных молекулярных материалов и лекарственных форм. Природа доминирующих типов взаимодействий в таких объектах (водородные связи, слабые Ван-дер-Ваальсовы силы и т. д.) не до конца изучена, а целенаправленный супрамолекулярный синтез является непростой задачей. Детальное исследование кристаллической структуры подобных объектов, отклика изменения сети водородных связей и конформации молекул на варьирование внешних условий (прежде всего температуры и давления) открывает новые подходы к созданию новых молекулярных материалов и фармацевтических препаратов.

Только за последние 5 лет в базе научных публикаций Scopus зарегистрировано более 1000 статей, в названии или ключевых словах которых упоминаются термины «молекулярная соль» или «со-кристалл», опубликовано несколько обширных монографий и обзоров. Большое

количество работ посвящено получению новых солей или со-кристаллов и расшифровке их кристаллических структур. Однако до сих пор доминирующий подход при поиске и синтезе новых смешанных кристаллов заключается в переборе исходных компонентов (screening) в соответствии с концепцией «супрамолекулярных синтонов». Значительно меньше публикаций рассматривает варьирование условий и метода кристаллизации с целью детального систематического изучения возможности получения требуемых со-кристаллов и молекулярных солей. На момент начала данной работы и в период её выполнения появилось несколько подобных исследований. Что касается изучения влияния внешних воздействий (таких как температура и давление) на кристаллическую структуру, то подобные работы, в большинстве случаев, были проведены для однокомпонентных молекулярных кристаллов и лишь в единичных публикациях затрагивали многокомпонентные системы.

Целью данной работы являлось определение влияния условий эксперимента на кристаллизацию полиморфов, молекулярных солей и со-кристаллов глицина и L-серина с карбоновыми кислотами, а также изучение устойчивости структуры молекулярных смешанных кристаллов глицина при варьировании температуры и давления.

Предлагаемые объекты были выбраны исходя из того, что ранее были подробно изучены кристаллические структуры индивидуального глицина и L-серина, в том числе и при изменении температуры и давления. Глицин является простейшей аминокислотой, которая склонна к проявлению полиморфизма и легко встраивается в разное кристаллическое окружение, благодаря малым размерам и своей конформационной жёсткости. Серин относится к классу хиральных аминокислот, которые имеют боковой заместитель (гидроксильная группа), способный включаться в образование водородных связей.

Исходя из поставленной цели были определены **задачи**:

- исследование влияния добавок карбоновых кислот на кристаллизацию различных полиморфных модификаций глицина и L-серина при использовании серии методов,
- исследование возможности получения новых смешанных кристаллов глицина с карбоновыми кислотами,
- изучение влияния способа введения воды на продукт реакции на примере механохимического синтеза молекулярных солей в системе «L-серин — щавелевая кислота».

В период выполнения работы было впервые получено несколько со-кристаллов глицина с карбоновыми кислотами, в которых карбоновая кислота находится в нейтральной форме, а глицин в виде цвиттериона. В результате чего список задач дополнился ещё двумя:

- сопоставление кристаллических структур со-кристаллов глицина с глутаровой и DL-винной кислотами,
- определение влияния низкой температуры и высокого давления на кристаллическую структуру смешанного кристалла глицина с DL-винной кислотой.

Новизна работы состоит в использовании комплексного подхода к методам получения солей и со-кристаллов несколькими различными способами, когда изменение процесса и его параметров сопоставляется с результатами кристаллизации. Впервые обнаружена избирательность влияния карбоновых кислот на кристаллизацию полиморфных модификаций глицина как в растворе, так и при совместной механической обработке. Впервые синтезированы и структурно охарактеризованы двухкомпонентные молекулярные кристаллы глицина с малоновой и глутаровой кислотами. Полученный со-кристалл глицина с глутаровой кислотой является первым примером смешанного кристалла глицина с

карбоновой кислотой, в структуре которого глицин не протонирован. За время выполнения работы в литературе были описаны ещё два со-кристалла глицина с DL-винной и ортофталевой кислотами. В настоящей работе впервые сопоставлены структуры смешанных кристаллов глицина с глутаровой и DL-винной кислотами и изучено влияние охлаждения и повышения давления на со-кристалл глицина с DL-винной кислотой.

Изучение роли воды в механохимическом синтезе молекулярных солей в системе “L-серин — щавелевая кислота” также проведено впервые. Исследовано влияние способа введения воды в систему на полиморфизм смешанного кристалла L-серина со щавелевой кислотой, образующегося в результате совместной механической обработки исходных компонентов.

Предложено несколько альтернативных методов получения больших партий γ-глицина (оформлен и зарегистрирован ряд патентов), что позволило провести серию испытаний его биологической активности, в ходе которых была впервые продемонстрирована улучшенная биоактивность как порошков γ-глицина, так и приготовленных из него растворов (по сравнению с α-модификацией и её растворами) в экспериментах *in vivo* и *in vitro*. Интересно, что данное различие свойств растворов исчезало после проведения процедуры их быстрого замораживания при помощи жидкого азота и последующего оттаивания. Данная система весьма перспективна с точки зрения понимания «структуры» водных растворов аминокислот, что имеет как фундаментальное, так и прикладное значение.

На защиту выносятся следующие положения:

- метод получения γ-полиморфной модификации глицина из водного раствора при добавлении ряда карбоновых кислот (щавелевая, малоновая, янтарная, малеиновая, L-яблочная кислоты);
- факт влияния ряда карбоновых кислот на полиморфный переход α-

модификации глицина в γ-форму при совместной механической обработке в шаровой вибрационной мельнице Spex-8000 без добавления жидкой фазы;

- факт различия форм кинетических кривых накопления γ-формы глицина при совместной механической обработке α-формы с разными карбоновыми кислотами: отсутствие индукционного периода при использовании щавелевой, малеиновой и L-яблочной кислот и его наличие в случае малоновой и янтарной кислот;
- способы получения молекулярных солей и смешанных кристаллов глицина (кислый оксалат глициния, оксалат бис-глициния, кислый малонат глициния, кислый малеат глициния, со-кристалл глицина с глутаровой кислотой) методами медленного испарения из водного раствора, при совместной механической обработке и при высокотемпературной распылительной сушке;
- сравнительные данные об изменении параметров и объёмов элементарных ячейки при понижении температуры для смешанных кристаллов глицина с DL-винной и ортофталевой кислотами;
- данные об изменении параметров и объёма элементарной ячейки, а также о наличии фазового перехода при повышении давления для смешанного кристалла глицина с DL-винной кислотой;
- стадийность появления фаз в системе при реакции моногидрата L-серина и дигидрата щавелевой кислоты;
- факт зависимости результата механохимической со-кристаллизации в системе «L-серин-щавелевая кислота» от количества добавленной воды при любом способе ее введения (жидкая или в составе кристаллогидрат(а)/(ов));
- результаты сопоставления структур двух полиморфных

модификаций дигидрата оксалата бис-L-сериния и предположение о дополнительной стабилизации формы I за счёт формирования новых водородных связей при переходе из формы II в модификацию I.

Личный вклад автора. При подготовке настоящей диссертации её автор лично выполнял всю экспериментальную работу, связанную с кристаллизацией и получением молекулярных солей и со-кристаллов исследованных аминокислот. Дифракционные, спектроскопические и механохимические эксперименты выполнены также автором при поддержке сотрудников НОЦ «МДЭБТ» НГУ, ИХТТМ СО РАН, ИК СО РАН. Опыты по определению различия биологической активности полиморфных модификаций глицина осуществлялись в сотрудничестве с лабораторией биомедицинской информатики КТИ ВТ СО РАН, лабораторией эволюционной генетики ИЦиГ СО РАН и SPF-виварием (ИЦиГ СО РАН). Автор работы занимался подготовкой образцов для этих исследований, а также непосредственным анализом и интерпретацией полученных результатов с точки зрения состояния растворов. Планирование работы, формулирование её целей и задач, а также обсуждение результатов и формулирование выводов проводилось совместно с научным руководителем. Подготовка публикаций осуществлялась совместно с со-авторами и научным руководителем.

Работа была поддержана рядом грантов и фондов: гранты РФФИ № 10-03-00252, 11-03-00684, 12-03-31663, 13-03-00795, 14-03-31866 (руководитель гранта Лосев Е. А.); гранты Министерства образования и науки Российской Федерации № 14.B37.21.1093, гранты президента РФ НШ-4357.2010.3, НШ-221.2012.3, программы Российской академии наук №54.38 и 24.38, интеграционный проект № 108 СО РАН, стипендия имени Лудо Фревеля 2013 года от Международного центра дифракционных

данных (ICDD).

Апробация работы. Большинство результатов исследований было представлено лично соискателем диссертации на 16 национальных и зарубежных конференциях, а также опубликовано в 7 статьях в журналах, входящих в базы Web of Science, Scopus и список ВАК.

Публикации и патенты. Материал диссертации опубликован в 7 статьях, представлен в виде 15 тезисов докладов и 5 патентов РФ.

Объём и структура работы. Работа изложена на 104 страницах, содержит 39 рисунков, 7 таблиц, и состоит из введения, четырёх глав, заключения, выводов, списка цитируемой литературы (236 наименований) и 2 приложений.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

В **первой главе** представлен анализ публикаций и работ, посвящённых исследованию молекулярных солей и со-кристаллов. Кратко описаны типы межмолекулярных взаимодействий, которые наблюдаются в смешанных кристаллах. Рассмотрены вопросы терминологии и классификации мультикомпонентных молекулярных кристаллов. Указаны основные типы полиморфизма, которые наблюдаются в молекулярных кристаллах, а также возможные различия физико-химических свойств полиморфных модификаций. Описано явление «ускользающих полиморфных модификаций» и влияние данного феномена на процессы разработки и внедрения новых фармацевтических препаратов. Приведены модификации методов кристаллизации полиморфов из растворов, которые, в том числе, позволяют получать метастабильные формы соединений. Систематизированы способы получения молекулярных солей и со-кристаллов с особым акцентом на растворные методы и механохимическую обработку. Кратко указаны предполагаемые механизмы

образования молекулярных смешанных кристаллов при совместном измельчении компонентов, роль жидкой фазы в подобных процессах. Описаны возможности модификации физико-химических свойств веществ путём их со-кристаллизации с другими соединениями (особенно для фармацевтических препаратов). Приведены основные возможные области применения молекулярных солей и смешанных кристаллов, включающие использование их в качестве новых функциональных материалов и перспективных лекарственных форм. Показаны основные этапы разработки лекарственных препаратов на основе солей и со-кристаллов молекулярных соединений, а также основные преимущества использования подобных молекулярных комплексов.

Во **второй главе** охарактеризованы реагенты, которые были использованы в данной работе, а также описаны методы и параметры процессов кристаллизации. Описаны методы исследования образцов, включающие монокристалльную и порошковую дифракцию, в том числе при переменных температурах и давлениях, ИК-спектроскопию, pH-метрию, оптическую микроскопию. Описаны методы механической обработки образцов в специальных аппаратах SPEX-8000 и Retsch Cryomill.

В **третьей главе** приведены результаты исследования влияния карбоновых кислот на кристаллизацию полиморфов глицина, образование солей и смешанных кристаллов. Описаны результаты кристаллизации глицина из раствора при малых добавках определённых карбоновых кислот, приводящей к получению γ-полиморфной модификации. Рассмотрено влияние карбоновых кислот на полиморфизм глицина при совместной механической обработке. Проанализированы кинетические кривые накопления γ-формы глицина, а также явление изменения времени начала полиморфного перехода при модификации условий и параметров механической обработки (Рисунки 1, 2).

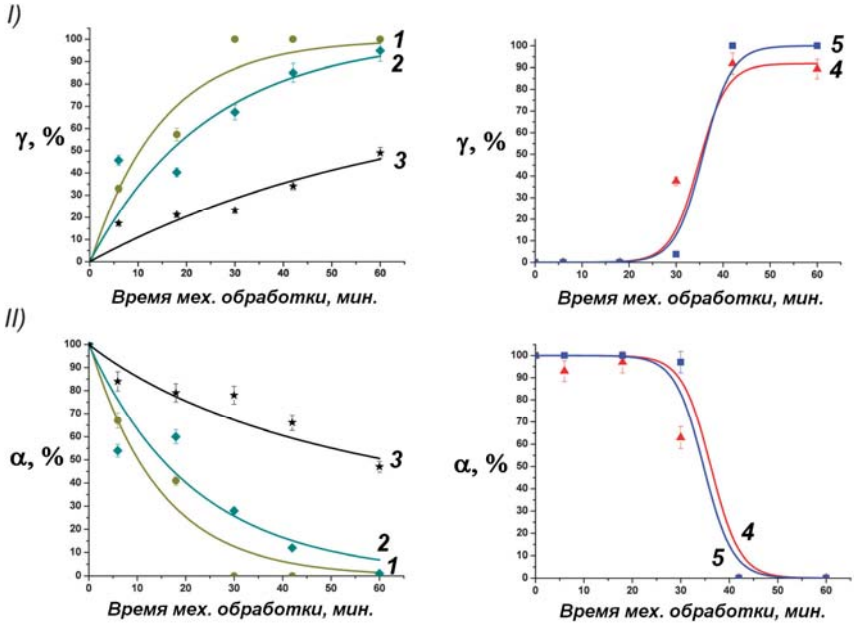

Рисунок 1. *Кинетика накопления γ-полиморфной модификации глицина и убыли α-формы в экспериментах по совместной механической обработке α-глицина с карбоновыми кислотами. 1 – с L-яблочной, 2 - с малеиновой, 3 - с щавелевой (дигидрат), 4 - с малоновой, 5 – с янтарной.*

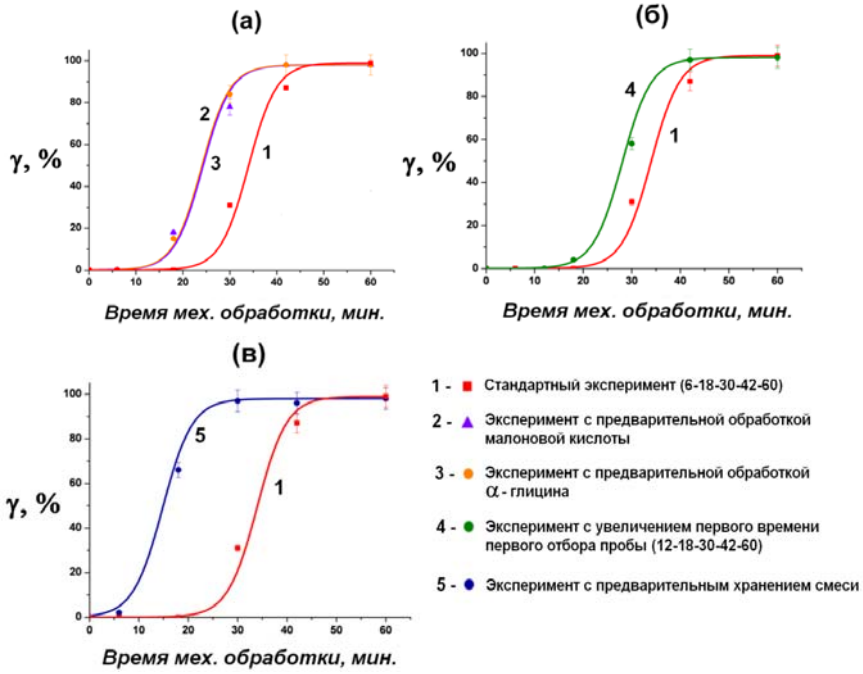

Рисунок 2. *Варьирование условий механической обработки в системе «α-глицин-малоновая кислота». а — эксперименты с предварительной мехобработкой исходных компонентов, б — эксперимент с увеличением времени первого отбора пробы, в — механообработка смеси после предварительного хранения. Показано изменение индукционного периода кинетики накопления γ-формы глицина. Условные обозначения «6-18-30-42-60» и «12-18-30-42-60» указывают на время пробоотбора. Добавка малоновой кислоты по всех экспериментах соответствовала 5 мольным процентам.*

С целью изучения воздействия экстремальных условий кристаллизации на процесс получения полиморфных модификаций глицина использовались методы высокотемпературной распылительной сушки и осаждения из водного раствора при помощи органических растворителей (Рисунок 3).

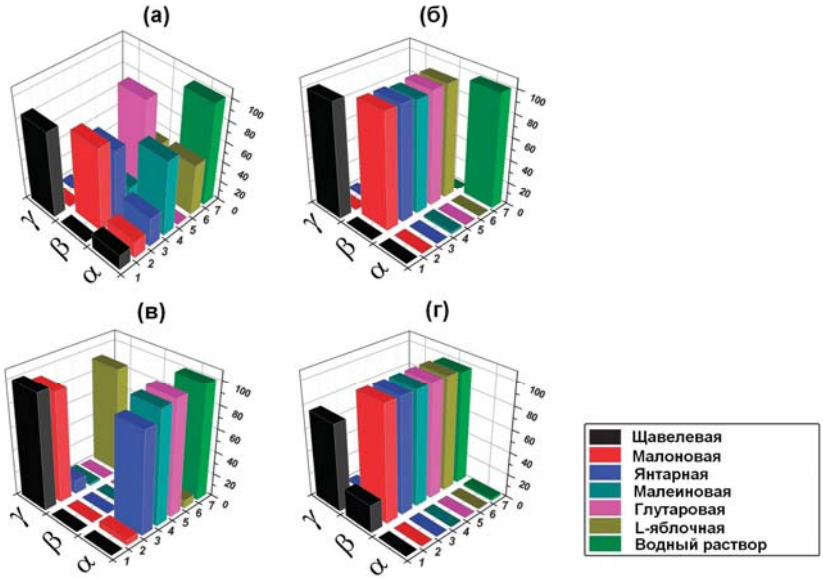

Рисунок 3. *Результаты экспериментов по быстрому осаждению глицина из водных растворов, содержащих добавки 5 мольных процентов различных карбоновых кислот (1 — щавелевая; 2 — малоновая; 3 - янтарная; 4 — малеиновая; 5 — глутаровая; 6 — L-яблочная; 7 — без добавления кислоты) при помощи органических растворителей: (а) — ацетон; (б) — этанол; (в) — тетрагидрофуран; (г) — 1,4-диоксан.*

Эксперименты по быстрому осаждению глицина из водных растворов в присутствии затравок определённых полиморфных модификаций проведены с целью лучшего понимания влияния относительных скоростей зародышеобразования и роста кристаллов на исход кристаллизации. Аналогичный набор методов кристаллизации применялся и при получении молекулярных солей и со-кристаллов глицина с карбоновыми кислотами. Показана возможность получения полиморфной модификации II кислого оксалата глициния при высокотемпературной распылительной сушке водного раствора.

Результаты интерпретированы с учетом сопоставления кристаллических структур двух форм кислого оксалата глициния. Рассмотрена конкуренция между кристаллизацией полиморфных модификаций глицина и его смешанных кристаллов при использовании метода быстрого осаждения из водного раствора, содержащего стехиометрическое количество исходных компонентов. В большинстве проведённых экспериментов результаты проанализированы с точки зрения соотношения роли процессов образования и роста зародышей кристаллической фазы.

Сопоставлены структуры трёх известных на настоящий момент смешанных кристаллов глицина (с глутаровой, DL-винной и ортофталевой кислотами) с позиции наличия гомо- и гетеромолекулярных протяжённых мотивов в структурах. Выполнено исследование влияния низкой температуры и высокого давления на указанные смешанные кристаллы глицина с карбоновыми кислотами. Определены изменения параметров элементарных ячеек, их объёмов, а также длин наиболее сильных водородных связей в выбранных соединениях. Обнаружен обратимый фазовый переход в смешанном кристалле глицина с DL-винной кислотой (Рисунок 5), наблюдаемый уже при 0,4 ГПа, сопровождающийся изменением симметрии структуры и растрескиванием кристалла.

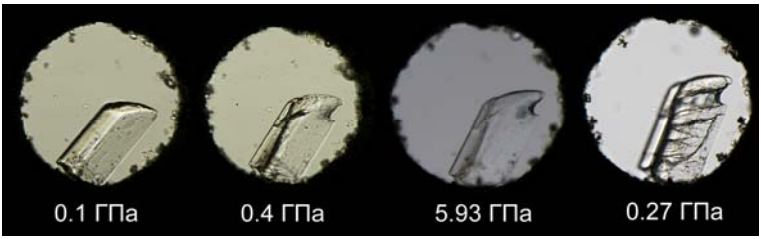

Рисунок 5. *Наблюдение фазового перехода при помощи оптической микроскопии. При 0.4 ГПа наблюдается растрескиванием кристалла, после чего вплоть до 5.93 ГПа не происходит каких-либо изменений. При понижении давления до 0.27 ГПа наблюдается обратный фазовый переход, также сопровождаемый разрушением кристалла.*

В **четвёртой главе** рассмотрена роль воды в реакции механохимического получения солей L-серина со щавелевой кислотой. Вода вводится в систему двумя различными путями: путём непосредственного добавления жидкой фазы и при использовании кристаллогидратов исходных реагентов (Рисунок 6).

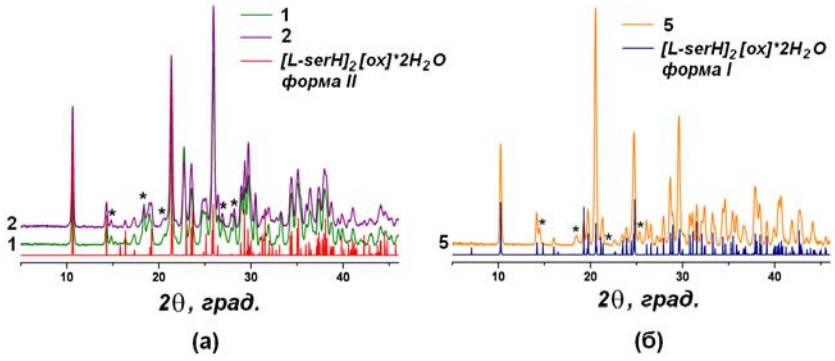

Рисунок 6. *Порошковые дифрактограммы, полученные для системы «L-серин-щавелевая кислота» при использовании различного способа введения воды: а — механическая обработка с использованием одного кристаллогидрата (1 — комбинация «моногидрат L-серина + безводная щавелевая кислота», 2 — комбинация «безводный L-серин + дигидрат щавелевой кислоты»), б — добавление воды в виде жидкой фазы (3 — комбинация «безводный L-серин + безводная щавелевая кислота + жидкая вода»). Демонстрируется идентичность результатов механохимической со-кристаллизации при использовании различных кристаллогидратов и зависимость исхода реакции от общего количества воды, вводимого в систему.*

Показана независимость исхода механохимической реакции от выбора используемого кристаллогидрата. Найдена корреляция между общим количеством воды, введённым в систему, и результатом механохимической со-кристализации. Проведено сравнение результатов механической обработки в одинаковых системах при комнатной температуре и температуре жидкого азота. Эксперименты по исследованию

фазового состава смеси кристаллогидратов L-серина и щавелевой кислоты в ходе ее хранения (Рисунок 7) позволили предложить общую схему превращения через образование промежуточной фазы формы II дигидрата оксалата бис-L-сериния (Рисунок 8).

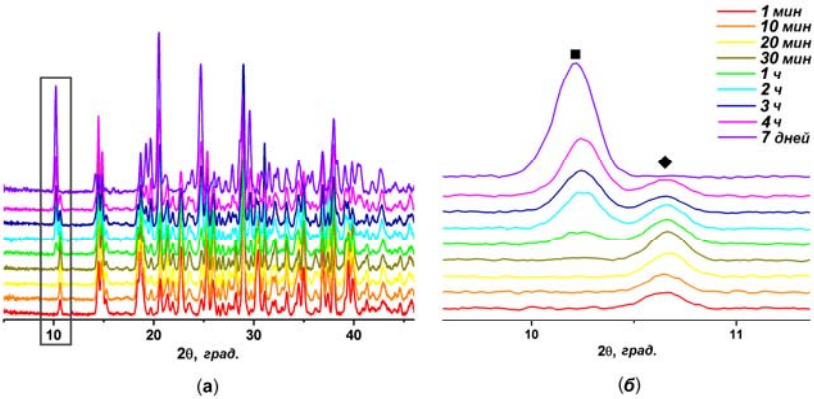

Рисунок 7. *Порошковые дифрактограммы, записанные через определённые промежутки времени для смеси моногидрата L-серина и дигидрата щавелевой кислоты, которую хранили в закрытом флаконе (а). Постепенный переход II формы [L-serH]$_2$[ox]·2H$_2$O (обозначена ромбом) в I форму (обозначена квадратом) при хранении хорошо виден при рассмотрении области 10-11^0 по 2Θ (б).*

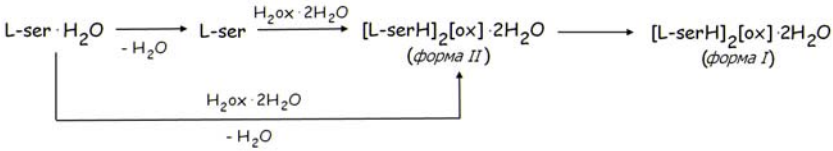

Рисунок 8. *Предполагаемая схема реакции между моногидратом L-серина и дигидратом щавелевой кислоты.*

Сделан анализ кристаллических структур двух полиморфных модификаций дигидрата оксалата бис-L-сериния, представлен возможный механизм превращения одной формы в другую, постулируется особенная роль воды в стабилизации кристаллической структуры и образовании дополнительных водородных связей (Рисунок 9).

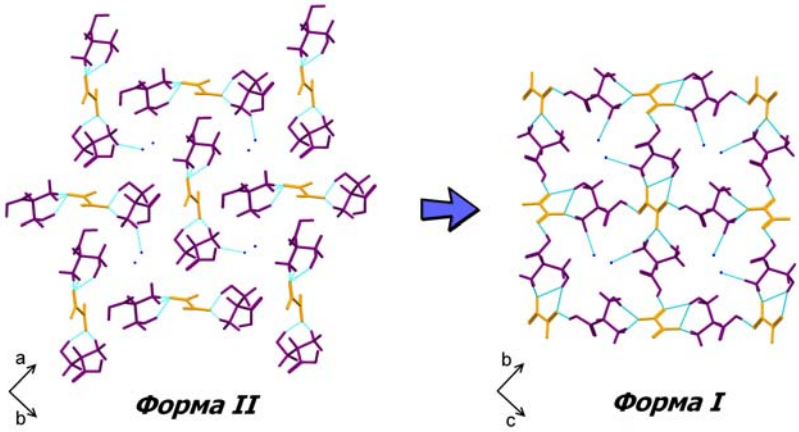

Рисунок 9. *Сравнение кристаллических структур двух форм* $[L\text{-}serH]_2[ox]\cdot 2H_2O$.

Проведено сопоставление результатов механической обработки и кристаллизации при использовании быстрого осаждения из водных растворов и высокотемпературной распылительной сушки.

В **заключении** проведён обобщающий анализ представленных результатов и определены перспективные направления дальнейшей работы.

ВЫВОДЫ

1. Небольшая добавка определённых карбоновых кислот (щавелевая, малоновая, янтарная, малеиновая, L-яблочная) направляет процесс кристаллизации глицина в сторону получения γ-полиморфной модификации при использовании метода изотермического испарения водных растворов или при совместной механической обработке, в то время как глутаровая и ортофталевая кислоты не оказывают подобного влияния на полиморфизм глицина.

2. Высокотемпературная распылительная сушка и быстрое осаждение глицина из кислотных растворов, в большинстве случаев, приводят к формированию смеси полиморфных модификаций глицина, однако правильно выбрав добавку карбоновой кислоты и условия осаждения, можно добиться получения желаемой формы в чистом виде. В случае кристаллизации при помощи высаливания, увеличение скорости осаждения глицина благоприятно для образования β-формы.

3. Введение непосредственно перед кристаллизацией глицина затравки его определенной полиморфной модификации направляет кристаллизацию в сторону образования именно этой модификации в тех случаях, когда лимитирующей стадией является процесс зародышеобразования, но не приводит к селективной кристаллизации этой же формы, если лимитирующим фактором является скорость роста кристалла (кристаллизация β-глицина, лимитированная фазой зародышеобразования, и образование α — и γ-форм в водном растворе, контролируемое стадией роста кристаллов).

4. Показано, что для механохимической реакции между L-серином и щавелевой кислотой, состав фазы продукта зависит от относительного содержания воды в системе, что свидетельствует о протекании реакции через фазу жидкой воды на поверхности реагентов. Роль механической обработки заключается лишь в улучшении контактов между частицами смеси.

5. Форма II гидрата молекулярной соли $[L\text{-serH}]_2[ox]\cdot 2H_2O$ является кинетически контролируемым промежуточным продуктом при образовании формы I $[L\text{-serH}]_2[ox]\cdot 2H_2O$ в реакции между гидратами L-серина и щавелевой кислоты. Использование методов кристаллизации, при которых наблюдается высокая скорость процессов формирования зародышей: мехобработка, распылительная сушка, высаливание и др., позволяет получить данное вещество-интермедиат.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

Статьи, опубликованные в ведущих рецензируемых научных журналах.

1. **Лосев, Е. А.** Избирательность влияния карбоновых кислот на полиморфизм глицина и образование смешанных кристаллов / **Е. А. Лосев**, М. А. Михайленко, Е. В. Болдырева // Доклады Академии наук. - 2011. – Т. 439. - №. 6. - С. 770-774.
2. **Losev, E. A.** Glycinium semi-malonate and a glutaric acid–glycine cocrystal: new structures with short O—H· · ·O hydrogen bonds / **E. A. Losev**, B. A. Zakharov, T. N. Drebushchak, E. V. Boldyreva // Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun. - 2011. - V. 67. - P. o297-o300.
3. Low-temperature phase transition in glycine–glutaric acid co-crystals studied by single-crystal X-ray diffraction, Raman spectroscopy and differential scanning calorimetry / B. A. Zakharov, **E. A. Losev**, B. A. Kolesov, V. A. Drebushchak, E. V. Boldyreva // Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci. - 2012. - V.68. - P. 287-296.
4. Zakharov, B. A. Polymorphism of “glycine–glutaric acid” co-crystals: the same phase at low temperatures and high pressures / B. A. Zakharov, **E. A. Losev**, E. V. Boldyreva, et al. // CrystEngComm. - 2013. - V. 15. - P. 1693-1697.
5. The effect of carboxylic acids on glycine polymorphism, salt and co-crystal formation. A comparison of different crystallisation techniques / **E. A. Losev**, M. A. Mikhailenko, A. F. Achkasov, et al. // New J. Chem. - 2013. - V. 37. - P. 1973-1981.

6. **Losev, E. A.** The role of a liquid in "dry" co-grinding: a case study of the effect of water on mechanochemical synthesis in "L-serine — oxalic acid" system / **E. A. Losev**, E. V. Boldyreva // CrystEngComm. - 2014. - V. 16. - P. 3857-3866.
7. Влияние альфа и гамма полиморфных модификаций глицина на интраназальную доставку наноразмерных частиц гидроксида марганца в структуры мозга / А. Ф. Ачкасов, Е. В. Болдырева, В. И. Бухтияров, Т. А. Запара, **Е. А. Лосев**, М. П. Мошкин, А. С. Ратушняк, А. В. Ромащенко, С. Ю. Троицкий, В. В. Болдырев // Доклады академии наук. - 2014. - Т. 454. - №. 3. - С. 343–346.

Тезисы докладов, представленных на научных конференциях.

1. **Лосев, Е. А.** Исследование растворимости полиморфных модификаций глицина, его оксалатов и малеата / **Е. А. Лосев**, Е. В. Болдырева // Тезисы XLVIII Международной студенческой конференции, секция "Химия твёрдого тела". - 10-14 апреля 2010. - Новосибирск, Россия. - С. 188.
2. **Losev, E. A.** Comparative dissolution studies of the polymorphs of glycine and their oxalates and maleate / **E. A. Losev**, M. A. Mikhailenko, E. V. Boldyreva // Abstracts of the International School of Crystallization. - May 24-28, 2010. - Granada, Spain. - P. 122.
3. **Losev, E. A.** Comparative studies of dissolution kinetics of the polymorphs of glycine and their oxalates and maleate / **E. A. Losev**, M. A. Mikhailenko, E. V. Boldyreva // Abstracts of XV Symposium on Intermolecular Interactions and Conformations of Molecules. - June 14–18, 2010. - Petrozavodsk, Russia. - P. 64.
4. **Лосев, Е. А.** Полиморфизм и образование со-кристаллов в системах "глицин-карбоновая кислота" / **Е. А. Лосев**, М. А.

Михайленко, Е. В. Болдырева // Тезисы XLVIII Международной студенческой конференции, секция "Химия твёрдого тела". - 16-20 апреля 2011. - Новосибирск, Россия.

5. Кристаллохимия смешанных кристаллов аминокислот с дикарбоновыми кислотами / Б. А. Захаров, Н. А. Туманов, **Е. А. Лосев**, В. С. Миньков, М. А. Михайленко, Н. Е. Шикина, Е. В. Болдырева, Б.А. Колесов // VI Национальная кристаллохимическая конференция. - 1-4 июня 2011. - Суздаль, Россия. - С. 96.
6. **Losev, E. A.** Polymorphism and co-crystal formation in “glycine-carboxylic acid” system / **E. A. Losev**, M. A. Mikhailenko, E. V. Boldyreva // XXII Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography. - August 22-30, 2011. - Madrid. - C.563.
7. Comparative study of glycine co-crystallization with dicarboxylic acids by various technique / **E. A. Losev**, M. A. Mikhailenko, A. F. Achkasov, E. V. Boldyreva // 27 European Crystallographic Meeting. - August 6-11, 2012. - Bergen, Norway - P. 235.
8. X-ray diffraction and spectroscopic study of selected complexes of amino acids with carboxylic acids at high pressures and low temperatures / B. A. Zakharov, B. A. Kolesov, **E. A. Losev**, E. V. Boldyreva // 27 European Crystallographic Meeting. - August 6-11, 2012. - Bergen, Norway. - P. 119.
9. **Losev, E. A.** The effect of water on the outcome of mechanical treatment in L-serine-oxalic acid system / **E. A. Losev**, E. V. Boldyreva // Fundamental Basis of Mechanochemical Technologies (FBMT). - June 25-28, 2013 - Novosibirsk. - P.68.
10. Comparative study of mechanical activation of drug-polymer systems in cryogenic and room temperature mills / T. P. Shakhtshneider, S. A. Myz, I. A. Tumanov, **E. A. Losev** // FBMT. June 25-28, 2013. -

Novosibirsk. - P.199.

11. The effect of carboxylic acids on glycine polymorphism, salt and cocrystal formation. A comparison of different crystallisation techniques / **E. A. Losev**, M. A. Mikhailenko, A. F. Achkasov, E. V. Boldyreva // The 21st International Conference on the Chemistry of Organic Solid State. - August 4-9, 2013. - Oxford, UK. - P. 93.
12. **Losev, E. A.** The effect of water on the outcome of mechanical treatment in L-serine – oxalic acid system / **E. A. Losev**, E. V. Boldyreva // 28 European Crystallographic Meeting. - August 25-29, 2013. - Warwick, UK. - P. s238.
13. **Losev, E. A.** The effect of water on the outcome of mechanical treatment in L-serine – oxalic acid system / **E. A. Losev**, E. V. Boldyreva // 18th International Symposium on the Reactivity of Solids (ISRS-18). - August 9-13, 2014. - Saint-Petersburg, Russia - P. 154.
14. **Losev, E. A.** The effect of water on the outcome of mechanical treatment in L-serine – oxalic acid system / **E. A. Losev**, E. V. Boldyreva // European Powder Diffraction Conference (EPDIC-14). - August 15-18, 2014. - Aarhus, Denmark. - P. 48.
15. **Losev, E. A.** Low temperature and high pressure study of three molecular glycine co-crystals / **E. A. Losev**, B. A. Zakharov, E. V. Boldyreva // 23-rd Congress and General Assembly of the International Union of Crystallography. - August 5-12, 2014. - Montreal. - P. C1013.

Список патентов.

1. Михайленко, М. А. Патент РФ № 2452480. Фармацевтическая композиция глицина и способ её получения / М. А. Михайленко, **Е. А. Лосев**, Е. В. Болдырева // Заявка № 2010138025. - Приоритет 13.09.2010.
2. Михайленко, М. А. Патент РФ № 2471372. Способ получения гамма-глицина из растворов / М. А. Михайленко, **Е. А. Лосев**, Е. В. Болдырева // Заявка № 2011129183. - Приоритет 13.07.2011.
3. Михайленко, М. А. Патент РФ № 2462452. Способ получения гамма-глицина из растворов / М. А. Михайленко, **Е. А. Лосев**, Е. В. Болдырева // Заявка № 2011133429. - Приоритет 9.08.2011.
4. Михайленко, М. А. Патент РФ № 2470913. Способ получения гамма-глицина из растворов / М. А. Михайленко, **Е. А. Лосев**, Е. В. Болдырева // Заявка № 22011133433. - Приоритет 9.08.2011.
5. Михайленко, М. А. Патент РФ № 2480450. Способ получения гамма-глицина из растворов / М. А. Михайленко, **Е. А. Лосев**, Е. В. Болдырева // Заявка № 2011129183. - Приоритет 09.08.2011.

Благодарности

Автор благодарит сотрудников НГУ и институтов СО РАН за обучение работе на современном оборудовании, помощь при проведении экспериментов, анализе и интерпретации результатов исследования. Монокристальные дифракционные эксперименты выполнялись совместно с к.х.н. Захаровым Б.А. (НОЦ «МДЭБТ» НГУ и ИХТТМ СО РАН). Помощь в проведении порошковых рентгеновских экспериментов оказала к.х.н. Дребущак Т.Н. (НОЦ «МДЭБТ» НГУ и ИХТТМ СО РАН). Обработка и интерпретация результатов рентгеноструктурного анализа осуществлялась при поддержке к.х.н. Захарова Б.А. и к.х.н. Минькова В.С. (оба НОЦ «МДЭБТ» НГУ и ИХТТМ СО РАН). Интерпретация впервые полученных ИК-спектров новых солей и со-кристаллов осуществлялась при участии к.х.н. Чесалова Ю.А. (ИК СО РАН). Значительную помощь при проведении механохимических экспериментов и оформлении патентов оказал к.х.н. Михайленко М.А. (ИХТТМ СО РАН). Поддержку в экспериментах по pH-метрии оказывал коллектив кафедры молекулярной биологии НГУ и Жолобов Ю.А. Эксперименты по криогенной мехобработке и высокотемпературной распылительной сушке проводились под контролем инженера НОЦ «МДЭБТ» НГУ Ачкасова А.Ф. Работа по изучению биологической активности полиморфных модификаций глицина выполнялась совместно с лабораторией биомедицинской информатики КТИ ВТ СО РАН, лабораторией эволюционной генетики ИЦиГ СО РАН и SPF-виварием (ИЦиГ СО РАН).

Автор работы выражает глубокую благодарность своему научному руководителю Е. В. Болдыревой, а также директору НОЦ «МДЭБТ» НГУ академику РАН Болдыреву В. В. за неоценимую помощь, оказанную при подготовке данной диссертации.