

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Российский химико-технологический университет
имени Д.И. Менделеева»**

На правах рукописи



Миловидов Павел Дмитриевич

**Пожаровзрывоопасность новых лекарственных препаратов со
сложным химическим строением**

2.10.1 Пожарная безопасность (техносферная безопасность)
(технические науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Научный руководитель:

д.т.н., профессор, Васин Алексей Яковлевич

Москва – 2025

Оглавление

Введение.....	4
Глава 1. Литературный обзор.....	13
1.1. Характеристика исследуемых веществ.....	13
1.2. Расчетные методы показателей пожаровзрывоопасности.....	26
1.3. Факторы, влияющие на пожаровзрывоопасные свойства	33
Глава 2. Исследование поведения веществ при нагревании с помощью дифференциального термического анализа.....	44
2.1. Термическое разложение элсульфавирина натрия	48
2.2. Термическое разложение маритупирдина	51
2.3. Термическое разложение образца Н027-4289	54
2.4. Термическое разложение равидасвир дигидрохлорида	57
2.5. Термическое разложение умифеновир гидрохлорида	60
2.6. Термическое разложение терафтала	63
2.7. Термическое разложение фотосенса	67
2.8. Термическое разложение тиосенса.....	70
Глава 3. Расчет кинетических параметров	73
3.1. Расчет кинетических параметров для элсульфавирина натрия.....	74
3.2. Расчет кинетических параметров для маритупирдина.....	77
3.3. Расчет кинетических параметров для образца Н027-4289.....	79
3.4. Расчет кинетических параметров для равидасвира	81
3.5. Расчет кинетических параметров для умифеновира	83
3.6. Расчет кинетических параметров для терафтала	86
3.7. Расчет кинетических параметров для фотосенса.....	87
3.8. Сводная таблица кинетических параметров для исследуемых образцов	89
3.9. Изучение механизма разложения исследуемых препаратов на начальном этапе термолиза	89
Глава 4. Оценка параметров пожаровзрывоопасности	96
4.1. Аппараты и методики для проведения экспериментальной части	97
4.2. Показатели пожаровзрывоопасности исследуемых образцов.....	101

4.3. Определение энтальпий образования исследуемых образцов с помощью расчетных методов	104
4.4. Определение теплот сгорания исследуемых образцов расчетными методами	107
Заключение	109
Список литературы	116
Приложение 1. Данные качественного и количественного анализа для исследуемых соединений	130
Приложение 2. Условия термообработки веществ на установке ОТП для изучения механизма термического разложения	147
Приложение 3. Вычисление расчетных показателей пожароопасности на примере препарата маритупирдин	148
Приложение 4. Протоколы оценки показателей пожаровзрывоопасности на установке ОТП.....	151
Приложение 5. Протоколы определения НКПР исследуемых соединений во взрывном цилиндре	158
Приложение 6. Пример расчета энтальпии сгорания для умифеновира.....	163
Приложение 7. Акт внедрения результатов настоящего исследования ООО «АФС- технологии»	166
Приложение 8. Акт внедрения результатов настоящего исследования АО «НИОПИК»	168

Введение

При фармацевтических производствах лекарственных форм значительная часть порошкообразных веществ обладает горючими свойствами и/или способна к взрыву. Потенциальная опасность реализуется на различных технологических этапах, связанных с образованием аэрогелей и аэрозвесей: при подготовке сырья, механической обработке, хранении и транспортировке, и в особенности при термических процессах, например, при различных видах сушки. Данные технологические процессы характеризуются повышенной опасностью и обуславливают необходимость разработки специальных превентивных мер, направленных на предотвращение возникновения пожаров и взрывов.

Реализация Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации способствовала модернизации научно-исследовательской и производственной инфраструктуры, создав тем самым благоприятные условия для внедрения передовых технологий в разработку и производство лекарственных средств. Ключевым приоритетом данной стратегии выступает не только замещение импортных фармацевтических продуктов, но и формирование полноценного цикла разработки и производства отечественных медицинских технологий и лекарственных средств [1]. В условиях стремительного развития фармацевтического производства особую актуальность приобретают вопросы промышленной безопасности. Крайне важным представляется создание комплексной системы обеспечения безопасности на предприятиях, занимающихся синтезом новых активных фармацевтических субстанций (АФС). Для этого требуется: формирование исчерпывающей базы данных по пожаровзрывоопасным характеристикам лекарственных субстанций с целью последующей разработки детальных технологических регламентов для внедрения на производстве, на основании которых необходимо внедрить обоснованную классификацию промышленных процессов, производственных зданий и сооружений, предпринять меры для обращения с порошкообразными веществами.

Современные лекарства, как правило, представляют из себя сложные химические структуры, содержащие несколько функциональных заместителей,

имеющие разветвленную архитектуру, несколько реакционноспособных центров, гетероциклов, сопряженные системы. Дать пожаровзрывоопасную характеристику таких соединений без проведения дополнительной оценки индивидуальных свойств невозможно, в связи с этим данная работа посвящена исследованию пожаровзрывоопасности порошков следующих лекарственных препаратов, полученных из АО «НИОПИК и ООО «АФС-технологии»:

- натриевая соль 4,5-октакарбоксифталоцианина кобальта (II) (терафтал);
- гидроксид алюминия трисульфотфалоцианин (фотосенс);
- алюминий 2,9,16,23 – тетрааксис (фенилтио) -29 Н, 31 Н – хлорид фталоцианина (тиосенс);
- N-[4-[[2-[4-бром-3-(3-хлор-5-цианофенокси)-2-фторфенил] ацетил] амино] -3-хлорфенил] сульфонилпропанамида натрия (элсульфавирин натрия);
- 2,8-диметил-5-(2-фенилэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*] индола гидрохлорид (маритупирдин);
- циклобутил (S)-2-{(S)-[(2R,3R,4R,5R)- 5-(3,4-дигидро-2,4-диоксо-2Н-пиримидин-1-ил)-3-гидрокси-4-метил фтортетрагидрофуран-2-илметокси]-фенокси-фосфориламино}-пропаноат (H027-4289);
- метил N-[(2S)-1-[(2S)-2-[5-[6-[2-[(2S)-1-[(2S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил] пирролидин- 2-ил]-3Н-бензимидазол-5-ил] нафталин-2-ил]-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2 ил]карбамат-гидрохлорид (равидасвир);
- этиловый эфир 6-бром-5-гидрокси-1-метил-4-диметиламинометил-2-фенилтиометилиндола-3-карбоновой кислоты гидрохлорид (умифеновир).

Фотосенс, тиосенс и терафтал представляют из себя макрогетероциклические ароматические соединения и относятся к классу фталоцианинов, их молекулярная архитектура представляет из себя уникальную систему, что проявляется в фотофизических характеристиках, используемых в медицине при терапии онкологических заболеваний. Элсульфавирин натрия, равидасвир и H027-4289, умифеновир – уникальные синтетические противовирусные средства, разработанные по полному циклу на территории Российской Федерации.

Маритупирдин – инновационное анксиолитическое средство, отечественная разработка в области лечения заболеваний центральной нервной системы.

Актуальность темы исследования

В условиях стремительного развития фармацевтической отрасли, сопровождающегося синтезом новых сложных субстанций, особую актуальность приобретает задача комплексной оценки их пожаровзрывоопасных свойств. Своевременное выявление таких рисков является ключевым элементом в предотвращении техногенных аварий и катастроф, связанных с пожарами и взрывами. К сожалению, подобные инциденты продолжают происходить по всему миру, например, взрыв на АО «Синтез» (Курган, Россия, апрель 2022 года). При проведении процесса метилирования в реакторе при производстве противотуберкулезного препарата теризидон произошел резкий рост температуры и давления, что привело к взрыву и разрушению оборудования. По заключению Ростехнадзора, причиной послужило нарушение регламента проведения технологического процесса [2].

Описываемые в работе соединения представляют большой интерес для современной медицины благодаря высокой терапевтической эффективности, в связи с чем синтезируются в производственных масштабах. Все исследуемые фармацевтические субстанции представляют собой принципиально новые химические соединения, не имеющие аналогов среди отечественных лекарств. Принимая во внимание эти факты, а также отсутствие данных в научной литературе о пожароопасных характеристиках и взрывоопасных свойствах изучаемых веществ, чрезвычайно важно провести оценку индивидуальных свойств соединений. Между тем, именно эти параметры в полной мере обеспечивают безопасность на всех этапах производства лекарств – от лабораторного синтеза и масштабирования процесса до полномасштабного производства и хранения готовых лекарств.

Научная разработанность темы исследования

Объектом исследования в настоящей работе являются различные классы препаратов: противовирусные лекарства, средства для фотодинамической терапии

при онкологии; анксиолитик для терапии заболеваний ЦНС. Проведенный анализ научных публикаций, посвященных пожарной опасности порошкообразных лекарственных средств, показал неравномерную изученность препаратов, применяемых при разных нозологиях. Борьба с ВИЧ-инфекцией и вирусными гепатитами продолжает оставаться одним из наиболее значимых вызовов для современной системы здравоохранения. Как отмечается в исследованиях [3], до 2016 года терапия ВИЧ в России осуществлялась с использованием комбинаций препаратов, разработанных в XX веке. К одной из групп антиретровирусных препаратов относят НИОТ (нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы), первым препаратом этого класса является зидовудин, который был зарегистрирован еще в 1987 году [4]. Прорыв в этой области произошел в 2017 году, когда в России был введен в оборот уникальный препарат нового поколения - элсульфавирин натрия. Несмотря на значительные успехи в разработке противовирусных препаратов, вопросы их потенциальной пожаро- и взрывоопасности в процессе производства требуют дополнительного изучения.

Оценка пожаровзрывоопасных свойств современных противовирусных агентов практически отсутствует, при этом можно отметить работу [5] от 2013 года, в которой описана термическая стабильность известных соединений ацикловир и зидовудин, более подробно этот раздел рассмотрен в литературном обзоре. С 1984 года в России начали проводить первые разработки фотосинтетических препаратов для фотодинамической терапии (ФДТ) и диагностики с использованием флюоресцирующих веществ. В 1992 году появился первый препарат в этой области: фотосенсибилизатор из группы производных гематопорфирина - препарат «Фотогем». Спустя еще несколько лет появились фотосенсибилизаторы второго поколения «Фотосенс», «Тиосенс» и «Терафтал», разработанные на базе АО «НИОПИК», введенные в оборот уже только в начале 2000-х. В литературе найдено описание структурных аналогов препаратов для фотодинамической терапии на основе фталоцианинов. В работе [6] исследованы металлокомплексы фталоцианина цинка и фталоцианина хлоралюминия, которые также применяют в качестве красителей в других областях науки, и проведена оценка

пожаровзрывоопасных свойств данных веществ. Авторы работы утверждают, что фталоцианины термически стабильны, однако стоит отметить, что в изучаемых в работе [6] комплексах отсутствуют заместители фталоцианинового кольца, вследствие чего сложно провести аналогию и оценить свойства изучаемых в данной работе веществ терафтал, фотосенс и тиосенс. Эти синтетические фотосенсибилизаторы второго поколения доказали свою эффективность в комбинированной терапии, особенно при паллиативном лечении определенных типов опухолей. Однако вопросы их термической стабильности и пожаровзрывоопасных характеристик при промышленном производстве остаются недостаточно изученными.

История развития отечественных анксиолитиков восходит к 1970 году, когда коллектив ученых под руководством В.В. Закусова в Институте фармакологии Академии медицинских наук СССР создал феназепам - первый оригинальный советский анксиолитик. транквилизатор бензодиазепинового ряда для лечения тревожных состояний и нарушений сна [7]. Параллельно, в 1960-х и 1970-х годах, в СССР был разработан ряд других транквилизаторов [8]. Современный этап развития отечественной психофармакологии связан с разработкой противотревожных препаратов - анксиолитиков афобазол [9] и маритупирдин [10]. Пожаровзрывоопасные свойства лекарственных препаратов для терапии заболеваний центральной нервной системы описаны в работе [11]. Авторы исследуют оригинальные лекарственные препараты: анксиолитик афобазол, антиаритмик нового, V класса, брадизол.

Цель и задачи работы

Цель работы: Комплексное изучение термической стабильности и пожаровзрывоопасных свойств новых лекарственных соединений со сложной молекулярной структурой.

Задачи работы:

1. Провести термоаналитическое исследование веществ методами синхронной термогравиметрии (ТГ) и дифференциального термического анализа (ДТА), а

также с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) при различных скоростях нагрева.

2. Изучить кинетику термического разложения соединений, определить энергию активации и предложить механизмы деструкции с использованием современных экспериментальных и расчетных методов.
3. Экспериментально и расчетными методами определить основные показатели пожаровзрывоопасности.
4. Установить влияние функциональных групп и молекулярной структуры на пожароопасные свойства аэрозолей.
5. Рассчитать термохимические характеристики (энтальпии образования, теплоты сгорания) исследуемых соединений с помощью расчетных методов.

Научная новизна

Впервые был проведен термический анализ сложных химических структур в окислительной атмосфере воздуха, таких как замещенные комплексы фталоцианинов, препаратов элсультавирин, маритупирдин, равидасвир, умифеновир и образца Н027-4289. Для этих веществ определены величины температур начала интенсивного разложения ($t_{\text{нир}}$), при этом были определены кинетические параметры начальной стадии термического разложения с использованием методов Киссинджера и Озавы-Флинна-Уолла.

Впервые высказано предположение о механизме начального этапа термического разложения исследуемых образцов: у препаратов, содержащих в структуре гидрохлорид, начальным этапом термолиза является отрыв группы HCl; у элсультавирина и Н027-4289 термический распад начинается с разрывом ароматической и алифатической связей [-C-N-]; сделан вывод о закономерном разрыве связей [-C-N-] в молекулах терафтал и фотосенс при воздействии температур.

Впервые проведена оценка показателей пожаровзрывоопасности для исследуемых соединений во взвешенном и в осевшем состояниях, изучено комплексное влияние различных функциональных групп (-COONa, HCl, -SO₃Na),

галогенов и инертных элементов (N и O) в структуре вещества на воспламенение аэрозвесей органических соединений.

Для всех исследуемых веществ впервые проведен расчет теплот образования и сгорания, в том числе с помощью современного программного комплекса МОРАС 2016.

Теоретическая и практическая значимость

Данные, полученные в ходе экспериментальных и расчетных методов термического разложения и оценки пожаровзрывоопасных свойств исследуемых фармацевтических субстанций направлены в АО «НИОПИК» и ООО «АФС-технологии» для практического применения. Материалы работы использованы при разработке технологических регламентов производства с обоснованием безопасных режимов работы и эксплуатации оборудования для обеспечения нормативов промышленной безопасности, включая категорирование помещений и зданий по пожаровзрывоопасности и определения классов взрывоопасных и пожароопасных зон. Факт внедрения и реализация результатов подтверждены официальными актами внедрения.

Методология и методы исследования

Настоящая работа выполнена в соответствии с трехуровневой исследовательской парадигмой, объединяющей теоретический анализ, экспериментальные исследования и вычислительное моделирование. На начальном этапе подготовки литературного обзора был проведён систематический анализ актуальных исследований и накопленных знаний в выбранной научной области. Этот этап включал всесторонний поиск и обработку научных публикаций, посвящённых вопросам пожаровзрывоопасности отдельных порошкообразных материалов и оценке их термического разложения с использованием современных методов библиометрического анализа. Особое значение придавалось критической проверке источников на предмет их достоверности, рецензируемости и научной ценности. Экспериментальная часть работы заключалась в комплексном исследовании термохимических характеристик и пожаровзрывоопасных свойств

изучаемых веществ. В рамках данного этапа был реализован лабораторный комплекс, включающий такие виды анализов, как:

- подтверждение структуры веществ с помощью современных физико-химических методов анализа, таких как ИК-спектроскопия, ^1H ЯМР спектроскопия, ЛС-ВЭЖХ/МС анализа;
- термоаналитический анализ с применением оборудования для дифференциально-сканирующей калориметрии и термогравиметрии с дифференциальным термическим анализом;
- определение показателей пожаровзрывоопасности в соответствии с методиками ГОСТ с применением аттестованных установок.

Теоретико-расчетный блок исследования основывался на современных методах квантово-химического моделирования и термохимических расчетов.

На защиту выносятся следующие положения:

1. Термоаналитические характеристики веществ, полученные при помощи современных методов исследования ТГ-ДТА; ДСК;
2. Экспериментально установленные кинетические закономерности термического разложения семи органических соединений, включая энергии активации, предэкспоненциальные множители;
3. Экспериментально установленные температуры начала интенсивного разложения, температуры воспламенения и самовоспламенения, нижний концентрационный предел распространения пламени (НКПР), определение группы горючести;
4. Закономерности комплексного влияния различных функциональных групп, галогенов и инертных элементов N и O в структуре вещества на НКПР пылей;
5. Термохимические характеристики для восьми соединений, такие как, энтальпии образования в газовой и твердой фазах, теплоты сгорания, рассчитанные несколькими различными методами как с применением квантовых полуэмпирических методов, так и с помощью справочных аддитивных методик;
6. Предположение о механизме начального этапа термического разложения для пяти соединений, выявление закономерностей.

Степень достоверности работы, апробация и публикации

Надежность и обоснованность представленных результатов достигались за счет комплексного методологического подхода, включающего строгую формулировку научных задач и детальное планирование экспериментальной работы. Исследование проводилось с применением взаимодополняющих методик, соответствующих современным стандартам научной работы и адекватных поставленным целям. Все этапы работы - от постановки задачи до интерпретации данных - выполнялись с соблюдением принципов научной достоверности и тщательным контролем возможных источников погрешностей. Промежуточные результаты и достижения были доложены на следующих конференциях: Международный конгресс молодых ученых по химии и химической технологии 2023; XIX Международная научно-практическая конференция «Пожарная и аварийная безопасность» 2023; VII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Техногенная и природная безопасность. Медицина катастроф (SAFETY-2023)»; VI Международная научно-практическая конференция молодых ученых по проблемам техносферной безопасности 2024; Международный конгресс молодых ученых по химии и химической технологии 2024; Всероссийская научно-техническая конференция, посвященная 90-летию инженерного химико-технологического факультета.

На основании материалов диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 2 статьи в журналах, индексируемых в международной реферативной базе Chemical Abstracts.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка литературы, включающего 114 наименований, и 8 приложений. Общий объем работы – 169 страниц, включая 70 рисунков, 58 таблиц.

Глава 1. Литературный обзор

1.1. Характеристика исследуемых веществ

Планирование экспериментальной оценки пожаровзрывоопасных свойств и обеспечение достоверности получаемых результатов базируется на предварительном исследовании характеристик веществ, включая их физико-химические параметры, молекулярную массу, фазовое состояние, дисперсный состав и влажность. Указанные параметры являются исходными данными для проведения исследований, при этом значительное влияние на результаты экспериментов могут оказывать присутствующие в веществах примеси и добавки. В рамках настоящей работы изучались фармацевтические субстанции, что подразумевало чистоту исследуемых образцов в среднем не менее 98% [12]. Далее приведен список исследуемых веществ:

1) Терафтал: натриевая соль 4,5-октакарбоксифталоцианина кобальта (II).

SMILES: O=C(O[Na])c1cc9c(cc1C(=O)O[Na])C8=NC4=N2[Co]N%10=C(N=C6N=C(N=C2c3cc(C(=O)O[Na])c(cc34)C(=O)O[Na])c5cc(C(=O)O[Na])c(cc56)C(=O)O[Na])c7cc(C(=O)O[Na])c(cc7C%10=NC9=N8)C(=O)O[Na];

Распределение массовых долей элементов в молекуле: С – 45 %; Н – 1 %; О – 23 %; Na – 16 %; N – 10 %; Co – 5 %; эмпирическая формула: $C_{40}H_{10}O_{16}N_8Na_8Co$, структурная формула представлена на рисунке 1.1, $M = 1101,0$ г/моль.

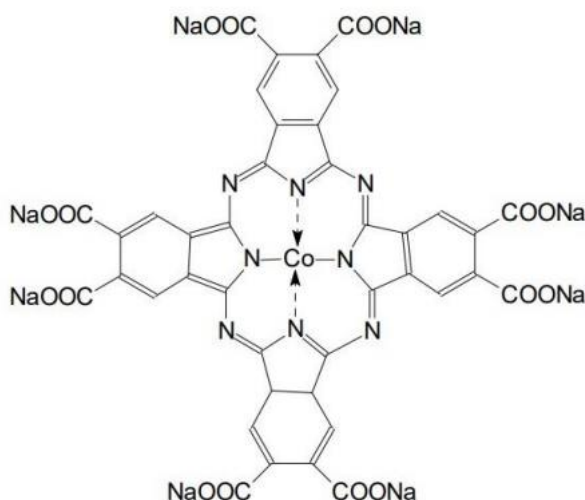


Рисунок 1.1 – Структурная формула терафтала

Терафтал нашел широкое применение в современной терапии онкологических заболеваний, а именно в комбинированной терапии злокачественных новообразований. По строению вещество относят к классу фталоцианинов – макрогетероциклическим ароматическим соединениям, состоящим из фрагментов четырех изоиндолов, соединенных тригональными атомами азота. Такие соединения называют аналогами природных порфиринов, проявляющих свойства пигментов за счет генерации активных форм кислорода. Благодаря этим свойствам терафтал и проявляет фотодинамические свойства и может применяться в медицине. Терафтал представляет из себя мелкодисперсный порошок с характерной темно-синей окраской и выраженным фиолетовым отливом, умеренно растворяется в воде (до 10 мг/мл).

2) Фотосенс: гидроксиалюминия трисульфофталоцианин.

SMILES: O=S(=O)(O[Na])c1ccc4c(c1)C=3N=C9N5=C(N=C8N=C(N=C6c2ccccc2C(N=C4N=3)=N6[Al]5O)c7cccc78)c%10cccc9%10;

Распределение массовых долей элементов в молекуле: С – 44 %; Н – 2 %; Al – 3 %; N – 13 %; O – 18 %; S – 11 %; Na – 9 %; эмпирическая формула: $C_{32}H_{14}AlN_8O_{10}S_3Na_3$, структурная формула представлена на рисунке 1.2, $M = 863,0$ г/моль.

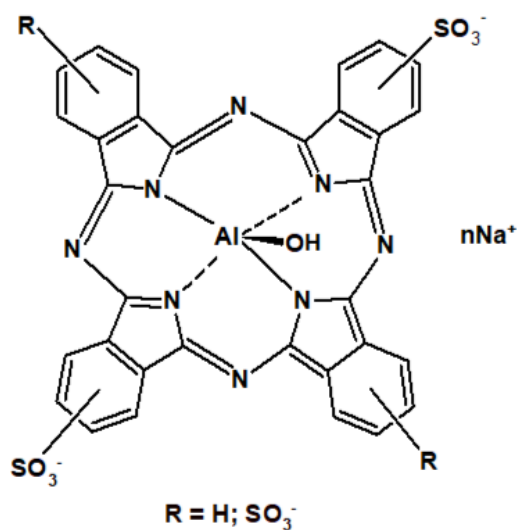


Рисунок 1.2 – Структурная формула фотосенса

Препарат Фотосенс смесь ди-, три- и тетразамещенных фракций фталоцианина алюминия с числом сульфо-групп 3 или 4. Ввиду этих особенностей

дать точную оценку молекулярного веса препарата достаточно затруднительно. Для расчетов использовалось значение 863 г/моль для наиболее часто встречающейся тризамещенной фракции фотосенса с числом сульфогрупп 3. Применяется в качестве фотосенсибилизатора II поколения как инновационный метод для радикального лечения опухолей слизистых оболочек, рака кожи и желудка, а также используется в качестве паллиативного средства при раке пищевода и молочной железы. Внешне препарат представляет собой мелкодисперсный порошок темно-синего цвета с зеленоватым оттенком, не обладающий запахом.

3) Тиосенс: алюминий 2,9,16,23 – тетраксис (фенилтио) -29 Н, 31 Н – хлорид фталоцианина.

SMILES: Cl[Al](N3=C5N=C%14N=C(N=C%11c2ccc(Sc1cccc1)cc2C(N=C9N=C(N=C3c6ccc(Sc4cccc4)cc56)c8cc(Sc7cccc7)ccc89)=N%10%11)c%13cc(Sc%12cccc%12)ccc%13%14;

Распределение массовых долей элементов в молекуле: С – 67 %; Н – 3 %; Cl – 3 %; N – 11 %; S – 13 %; Al – 3 %; эмпирическая формула: $C_{56}H_{32}ClN_8S_4Al$, структурная формула представлена на рисунке 1.3, $M = 1008,0$ г/моль.

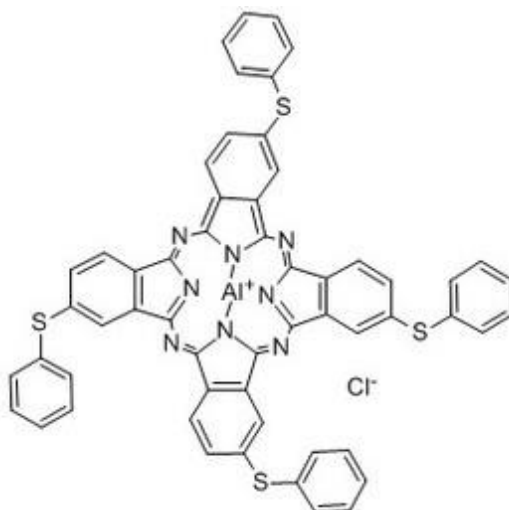


Рисунок 1.3 – Структурная формула тиосенса

Тиосенс – современный препарат, применяемый при лечении первичных злокачественных новообразований головного мозга. Являясь одним из наиболее перспективных препаратов нового поколения, он демонстрирует высокую эффективность благодаря уникальному механизму действия, основанному на образовании липосомальных комплексов. Благодаря своим выраженным гидрофобным свойствам Тиосенс способен эффективно встраиваться в липидные мембраны, что обеспечивает адресную доставку фотосенсибилизатора к опухолевым клеткам и сводит к минимуму воздействие на здоровые ткани. С физико-химической точки зрения Тиосенс представляет собой мелкодисперсный порошок темно-зеленого цвета, без ярко выраженного запаха.

4) Элсульфавирин натрия: N-[4-[[2-[4-бром-3-(3-хлор-5-цианофенокси)-2-фторфенил] ацетил]амино] - 3-хлорфенил] сульфонилпропанамид натрия.

SMILES: CCC(=O)NS(=O)(=O)C1=CC(=C(C=C1)NC(=O)CC2=C(C(=C(C=C2)Br)OC3=CC(=CC(=C3)C#N)Cl)F)Cl.[Na+]

Распределение массовых долей элементов в молекуле: С – 44 %; О – 12 %; Br – 12 %; Cl – 11 %; N – 6 %; S – 5 %; Na – 4 %; F – 3 %; H – 2 %; эмпирическая формула: $C_{24}H_{17}BrCl_2FN_3NaO_5S$, структурная формула представлена на рисунке 1.4, $M = 652,0$ г/моль.

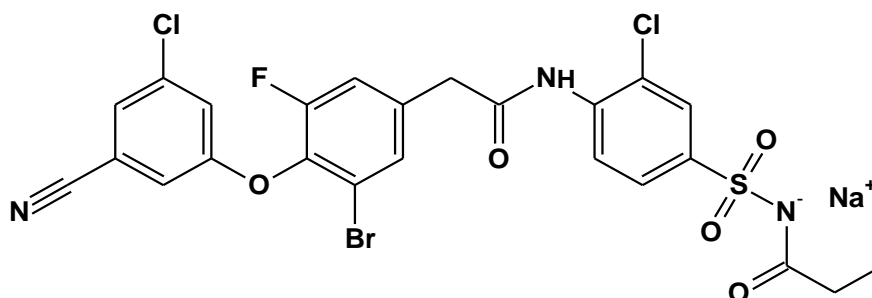


Рисунок 1.4 – Структурная формула элсульфавирина натрия

Элсульфавирин натрия представляет из себя белый кристаллический порошок. – это инновационный препарат, выпускаемый в виде твердых пероральных лекарственных форм (таблеток), относится к новому поколению

ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ). Являясь представителем этого класса, Элсульфавирин натрия проявляет высокоспецифическую активность в отношении ключевого вирусного фермента - обратной транскриптазы. Блокируя этот фермент, препарат эффективно подавляет процесс преобразования вирусной РНК в ДНК, тем самым значительно замедляя размножение вируса иммунодефицита человека в организме пациента.

5) Маритупирдин: 2,8-диметил-5-(2-фенилэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-b] индола гидрохлорид.

SMILES: Cl.Cc3cc4c1CN(C)CCc1n(CCc2ccccc2)c4cc3;

Распределение массовых долей элементов в молекуле: С – 74 %; N – 8 %; Н – 7 %; HCl – 11 %; эмпирическая формула: $C_{21}H_{25}N_2Cl$; структурная формула представлена на рисунке 1.5, $M = 339,5$ г/моль.

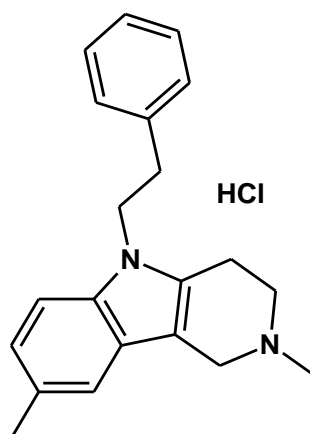


Рисунок 1.5 – Структурная формула маритупирдина

Маритупирдин представляет собой белый мелкодисперсный порошок белого или слегка желтого цвета. Это небензодиазепиновый анксиолитик с мультимодальным механизмом действия, оказывающий комплексное воздействие на ключевые нейромедиаторные системы. Препарат характеризуется избирательной рецепторной активностью: он демонстрирует высокое сродство к 5-HT₇-серотониновым рецепторам с умеренным связыванием с подтипами 5-HT₆, 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C}, эффективно ингибирует пресинаптические α_2 -адренорецепторы

(включая подтипы $\alpha 2A$, $\alpha 2B$ и $\alpha 2C$) и блокирует $H1$ -гистаминовые рецепторы. В то же время проявляет минимальное сродство к дофаминовым рецепторам, не влияет на обратный захват нейромедиаторов, не взаимодействует с ГАМК-эргической системой и лишен антихолинергической активности. Этот фармакологический профиль, сочетающий анксиолитический и антидепрессивный эффекты без побочных эффектов, характерных для бензодиазепинов, определяет его принадлежность к новому поколению психотропных препаратов с многоцелевым механизмом действия на центральную нервную систему.

6) Образец H027-4289: циклобутил (S)-2-{(S)-[(2R,3R,4R,5R)- 5-(3,4-дигидро-2,4-диоксо-2H-пиримидин-1-ил)-3-гидрокси-4-метил фтортетрагидрофуран-2-илметокси]-фенокси-фосфоамино}-пропаноат.

SMILES: O=C(OC1CCC1)[C@H](C)NP(=O)(Oc2ccccc2)OC[C@H]4O[C@@H](N3C=CC(=O)NC3=O)[C@](C)(F)[C@@H]4O;

Распределение массовых долей элементов в молекуле: C – 51 %; O – 27 %; N – 8 %; P – 6 %; H – 5 %; F – 3 %; эмпирическая формула: $C_{23}H_{29}FPN_3O_9$; структурная формула представлена на рисунке 1.6, $M = 541,0$ г/моль.

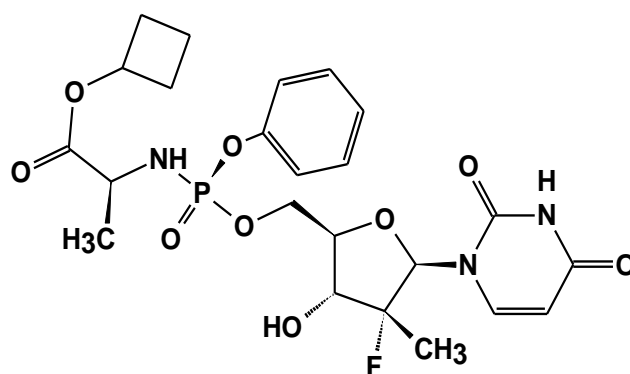


Рисунок 1.6 – Структурная формула H027-4289

Образец Н027-4289 представляет из себя мелкодисперсный порошок белого цвета без запаха. Соединение Н027-4289, относящееся к ингибиторам РНК-зависимой РНК-полимеразы NS5В вируса гепатита С, в настоящее время проходит необходимые этапы клинических исследований. Эти исследования направлены на всестороннюю оценку безопасности, переносимости и противовирусной активности препарата, что является обязательным условием для его последующей регистрации и коммерциализации в качестве нового средства для терапии HCV-инфекции.

7) Равидасвир: метил N-[(2S)-1-[(2S)-2-[5-[6-[2-[(2S)-1-[(2S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил] пирролидин-2-ил]-3Н-бензимидазол-5-ил] нафталин-2-ил]-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамат-гидрохлорид.

SMILES: Cl.Cl.O=C([C@@H](NC(=O)OC)C(C)C)N7CCC[C@H]7c1nc(cn1)c2cc3ccc(cc3cc2)c4ccc5nc(nc5c4)[C@@H]6CCCN6C(=O)[C@@H](NC(=O)OC)C(C)C;

Распределение массовых долей элементов в молекуле: С – 60 %; О – 12 %; Cl – 9 %; N – 13 %; H – 6 %; эмпирическая формула: $C_{42}H_{52}N_8O_6Cl_2$; структурная формула представлена на рисунке 1.7, М = 836,0 г/моль.

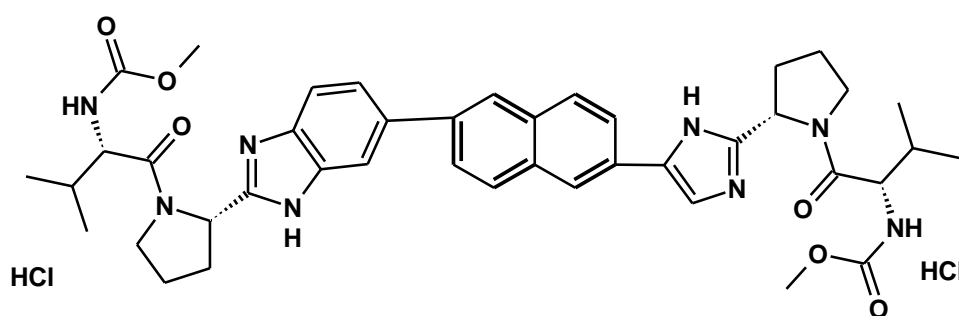


Рисунок 1.7 – Структурная формула равидасвира

Субстанция равидасвира представляет собой белый порошок, хорошо растворимый в воде ввиду наличия гидрохлорида в молекуле, содержание основного вещества – 98 % масс., с влажностью не более 2 % масс., дисперсность

образца – 100 мкм и менее. Равидасвир современный противовирусный препарат из класса ингибиторов NS5A-белка вируса гепатита С, обладающий высокой активностью против различных генотипов HCV. В настоящее время подтверждены эффективность, безопасность и фармакокинетический профиль, препарат проходит заключительные этапы регистрации с целью последующего вывода на фармацевтический рынок в Российской Федерации.

8) Умифеновир – этиловый эфир 6-бром-5-гидрокси-1-метил-4-диметиламинометил-2-фенилтиометилиндол-3-карбоновой кислоты гидрохлорид

SMILES: Cl.CN(C)c1c(O)c(Br)cc3c1c(c(CSc2ccccc2)n3C)C(=O)COC

Распределение массовых долей элементов в молекуле: С – 52 %; Н – 5 %; N – 5,4 %; О – 9 %; S – 6 %; Br – 16 %; HCl – 7 %; эмпирическая формула: $C_{22}H_{26}BrN_2O_3SCl$; структурная формула представлена на рисунке 1.8, М = 513,5 г/моль.

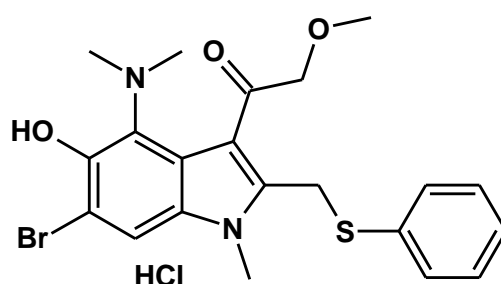


Рисунок 1.8 – Структурная формула умифеновира

Умифеновир представляет собой мелкодисперсный, легко слипающийся порошок белого цвета. Препарат относится к отечественным противовирусным средствам широкого спектра действия, источник [13] сообщает об активности препарата в отношении ОРВИ, а также вирусов гриппа без серьезных нежелательных явлений.

Таблица 1.1 – Некоторые физико-химические свойства исследуемых веществ

Название образца	Внешний вид	М, г/моль	Распределение массовых долей, масс. %
Терафтал	Темно-синий порошок с фиолетовым отливом	1101,0	C – 45 %; H – 1 %; O – 23 %; Na – 16 %; N – 10 %; Co – 5 %
Фотосенс	Темно-синий порошок с зеленым оттенком	863,0	C – 44 %; H – 2 %; Al – 3 %; N – 13 %; O – 18 %; S – 11 %; Na – 9 %;
Тиосенс	Темно-зеленый порошок	1008,0	C – 67 %; H – 3 %; Cl – 3 %; N – 11 %; S – 13 %; Al – 3 %
Элсульфавирин натрия	Белый кристаллический порошок	652,0	C – 44 %; O – 12 %; Br – 12 %; Cl – 11 %; N – 6 %; S – 5 %; Na – 4 %; F – 3 %; H – 2 %
Маритупирдин	Белый мелкодисперсный порошок с желтоватым оттенком	339,5	C – 74 %; N – 8 %; H – 7 %; HCl – 11 %
Образец H027-4289	Белый порошок, склонный к агломерации	541,0	C – 51 %; O – 27 %; N – 8 %; P – 6 %; H – 5 %; F – 3 %
Равидасвир	Белый кристаллический порошок	836,0	C – 60 %; O – 12 %; Cl – 9 %; N – 13 %; H – 6 %
Умифеновир	Белый мелкодисперсный порошок	513,5	C – 52 %; H – 5 %; N – 5,4 %; O – 9 %; S – 6 %; Br – 16 %; HCl – 7 %;

Структурная идентификация полученных для исследований соединений осуществлялась методом инфракрасной спектроскопии. Спектры поглощения регистрировались на современном Фурье-спектрометре Nicolet 380 в условиях Центра коллективного пользования РХТУ им. Д.И. Менделеева. Анализ колебательных спектров подтвердил наличие всех ожидаемых функциональных

групп и соответствие полученных веществ целевым молекулярным структурам. Для проведения исследований образцы препаратов были нанесены в таблетки с использованием бромида калия (KBr) в качестве матрицы. В качестве примера на рисунке 1.9 приведен ИК-спектр препарата Умифеновир и в таблице 1.2 приведена его расшифровка. Все исследуемые образцы были подвергнуты аналогичному анализу, спектры приведены в приложении 1, рисунок П.1.1 – П.1.8., таблица П.1.1 – П.1.8, расшифровку производили, руководствуясь пособиями [14-16].

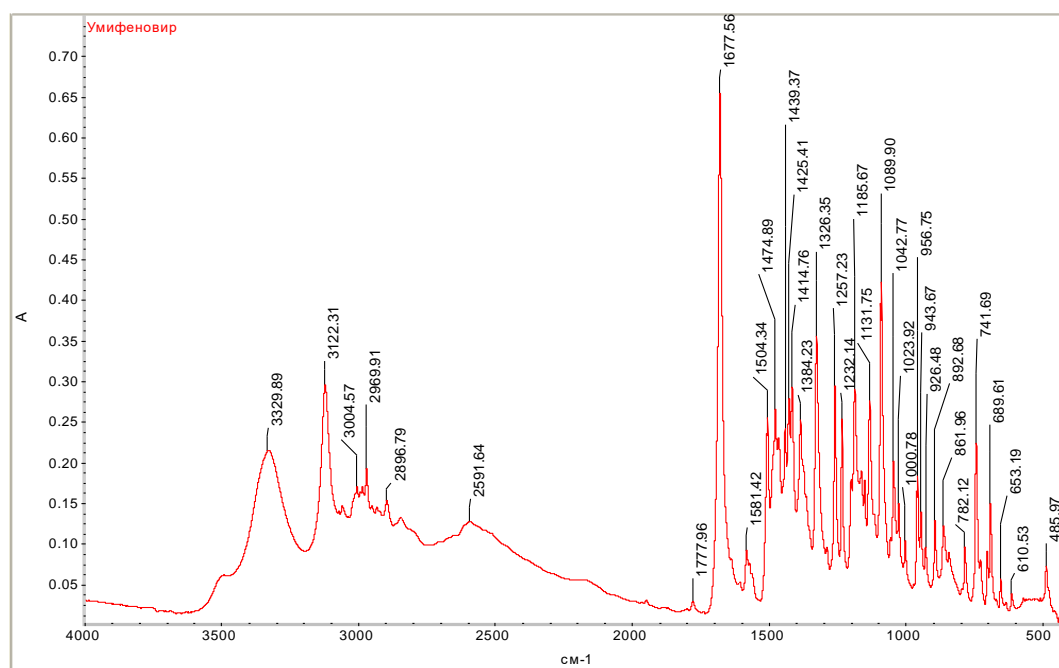


Рисунок 1.9 – ИК-спектр лекарственного препарата умифеновир гидрохлорид

Таблица 1.2 – Интерпретация ИК-спектра умифеновир гидрохлорида.

Группа/связь	Литературные значения, см ⁻¹	Экспериментальные значения, см ⁻¹
C=C (аром.)	ν , 1600-1450	1474, 1581
C-H (алиф.)	ν , 3000-2850 δ , 1470-1350	2969 1384
C-H (аром.)	ν , 3010-3000 δ , 900-650	3004 892, 861
C-C (алиф.)	ν , 1050 \pm 10	1042

Продолжение Таблицы 1.2

C–N (в алифатических аминах)	ν , 1230 \pm 50	1232
CN (индол)	ν , 1400-1300	1326
C=C (индол) / перекрытие с C=C аром.	ν , 1650-1450	1474,1504,1581
O–H	ν , 3670-3000	3329
C–Br	ν , 650-600	610
C–S	ν , 700-630	653
C=O (эфирная)	ν , 1750-1700	1678
C–O (эфирная)	ν , 1260-1150	1257

Также для образцов элсульфавирин натрия, маритупирдин, H027-4289, равидасвир и умифеновир проведен качественный анализ с помощью ^1H ЯМР спектроскопии (Приложение 1, рисунок П.1.9 – П.1.13). Спектры ЯМР в ДМСО- d_6 регистрировали на приборе *Varian XL-400* при рабочей частоте 400 МГц для ^1H . Химические сдвиги указаны в миллионных долях относительно остаточного сигнала диметилсульфоксида (ДМСО) [17]. В качестве примера на рисунке 1.10 приведен ^1H ЯМР спектр умифеновир гидрохлорида с определенными интегралами соответствующих протонов в молекуле, и его расшифровка.

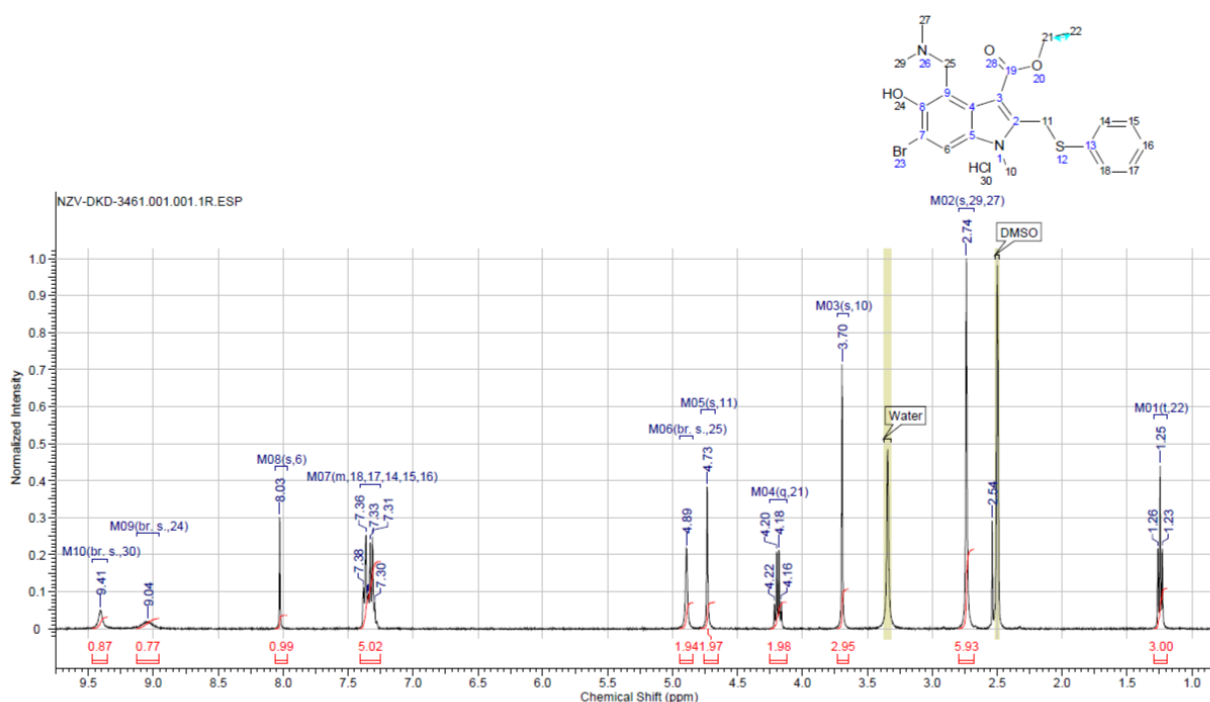
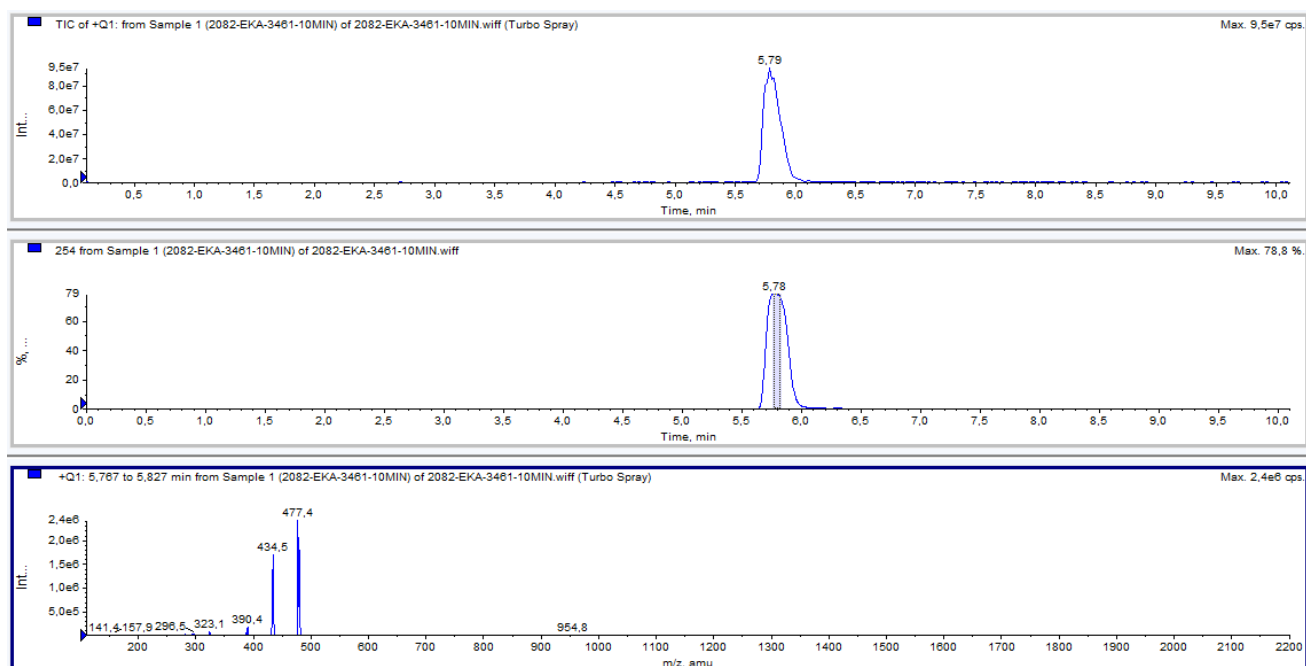


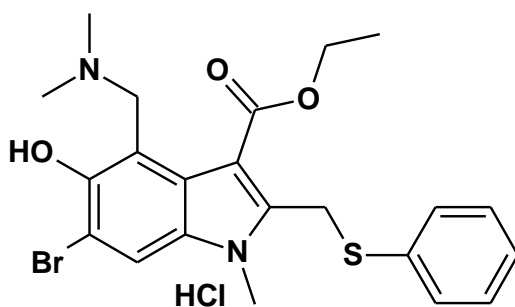
Рисунок 1.10 – ¹H ЯМР спектр лекарственного препарата умифеновир гидрохлорид

Расшифровка ¹H ЯМР спектра для умифеновир гидрохлорида: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 9.41 (br.s., 1H), 9.04 (br.s., 1H), 8.03 (s, 1H), 7.41 - 7.25 (m, 5H), 4.89 (br.s., 2H), 4.73 (s, 2H), 4.19 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.74 (s, 6H), 1.25 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

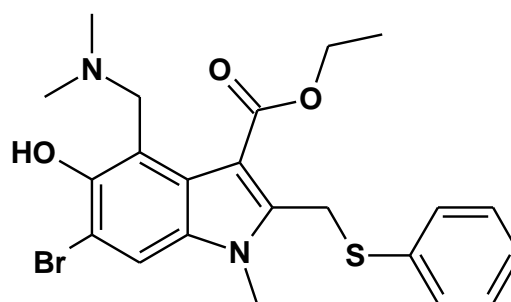
Количественный анализ для подтверждения содержания действующих веществ в образцах и их чистоты был проведен с помощью ЛС-ВЭЖХ/МС анализа [18] на жидкостном хроматографе высокого давления HPLC Shimadzu. Система анализа многокомпонентных смесей органического происхождения, включающая контроллер SCL10Avr, 2 насоса Shimadzu LC10ADvr, автосемплер Gilson215, UV-детектор SPD-M20A, квадрупольный масс-спектрометр API 150EX. (Приложение 1, рисунок П.1.14 – П.1.18) Условия анализа: колонка Phenomenex Gemini-NX 5μ C18 (110 Å, 4.6×150 mm); подвижная фаза: ацетонитрил – вода; детектирование при длинах волн 220 и 254 нм; температура колонки 30,0 ± 0,1 °C; Скорость потока 0,5 мл/мин. Градиент MeCN / H₂O: 0,00 мин (5 % MeCN); 0,01→16,10 мин (5→80 % MeCN); 16,10-19,40 мин (80 % MeCN); 19,40-19,70 мин (80→5 % MeCN); 19,70-20,05 мин (5 % MeCN). В качестве примера на рисунке 1.11 приведен ЛС-ВЭЖХ/МС анализ препарата умифеновир гидрохлорид.



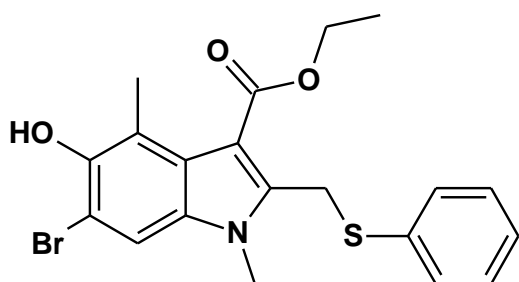
A



Formula Weight = 513.87544



Formula Weight = 477.4145



Formula Weight = 434.3467

А - полученный масс-спектр, на котором зарегистрирована молекулярная масса умифеновира,

Б - ионизации молекулы и фрагментов, соответствующих основным пикам на спектре,

Б

Рисунок 1.11 – Результаты ВЭЖХ анализа с масс детекцией для лекарственного препарата умифеновир гидрохлорид, интерпретация ионизированных частей умифеновира

На масс-спектре (рисунок 1.11 – А) основным сигналом является пик с отношением m/z 477.4, что соответствует протонированной молекуле умифеновира $[M+H]^+$, где М – молекулярная масса исходного нейтрального соединения без группы гидрохлорида ($C_{22}H_{25}BrN_2O_3S$). Фрагмент HCl отсутствует в системе, ввиду того, что при растворении гидрохлорида умифеновира в элюенте ацетонитрил-вода происходит его диссоциация на свободные ионы: $[M+H]^+$ и Cl^- . В ионизаторе масс-спектрометра конкурирующим процессом является непосредственная ионизация нейтральной молекулы умифеновира (М). Стандартный режим ВЭЖХ-МС для таких соединений – это регистрация положительных ионов ($[M+H]^+$). Отрицательные ионы, к которым относится Cl^- , в этом режиме не детектируются.

Наличие пика с меньшим значением m/z 434.3 объясняется фрагментацией молекулы иона $[M+H]^+$ в источнике масс-спектрометра. Это не "потеря массы" в прямом смысле, а регистрация заряженных осколков (фрагментов), на которые распалась исходная молекула. Фрагментация происходит из-за разрыва наиболее слабых химических связей, что приводит к распаду молекулы на два незаряженных фрагмента и один заряженный. Исходя из анализа масс-спектра можно сделать предположение, что при термической обработке первой будет разрываться химическая связь, распавшаяся на фрагменты при масс-детекции.

1.2. Расчетные методы показателей пожаровзрывоопасности

В фармацевтической промышленности большинство финальных продуктов синтеза представляют из себя порошки фармацевтических субстанций, следовательно, требуется особое внимание обеспечению мер безопасности, поскольку пожары и взрывы порошкообразных лекарственных средств представляют потенциальную угрозу технологической безопасности фармацевтических компаний при переработке и хранении продукции. Согласно нормативному документу [19], регулирующему требования пожарной безопасности технологических процессов, необходимо определить ряд основных параметров:

- Для сыпучих твердых материалов, включая пористые структуры, такие как аэрогели, следует установить температуры начала тления, воспламенения и самовоспламенения, а также класс горючести и температуру начала активного разложения;
- Для горючих частиц, взвешенных в воздухе в виде аэрозвесей, необходимо определить минимальную концентрацию, при которой возможно распространение пламени (НКПР), максимальное давление взрыва (P_{\max}), максимальную скорость роста давления при взрыве ($((dP/dt)_{\max})$), минимальную энергию, способную вызвать воспламенение, предельные концентрации инертных добавок, подавляющих горение, а также минимальное взрывоопасное содержание кислорода в аэрозольной смеси (МВСК).

Исследованию пожаровзрывоопасности посвящено множество работ [20-22], основанных на расчетных методах определения показателей пожарной опасности. Многие из методов основаны на аддитивном подходе, то есть на поэтапном комплексном расчете для одного вещества, выделяя условные фрагменты или классы органических соединений. Для органических соединений расчеты часто производятся путем разбиения молекулы на структурные фрагменты, каждый из которых вносит вклад в общие параметры молекулы. Так, расчет энтальпии образования в газообразной фазе может производиться по одноименному методу аддитивных связей в соответствии со справочником [21]. При расчете учитываются связи углерод-углеродные связи различных типов, связь углерода с гетероатомами, которые определяют принадлежность к функциональным группам (гидроксильным, карбонильным, аминным и т.д.). Авторы демонстрируют, что среднее расхождение между расчетными и экспериментальными значениями энтальпии образования не превышает 12 кДж/моль - результат, сравнимый с типичной погрешностью калориметрических измерений. Такая точность достигается за счет уточнения параметров вкладов связей и внесения дополнительных корректировок, учитывающих резонансные и конформационные эффекты.

В исследовании [24] анализируются пять подходов к определению стандартной энтальпии образования органических соединений. Наиболее детально рассмотрен метод Бенсона, основанный на групповых вкладах (BGIT [25] в зарубежных источниках). Согласно данным исследователей, рассматриваемый метод характеризуется значительной погрешностью вычислений, достигающей более 16 кДж/моль, что соответствует величине экспериментальной погрешности. В то же время альтернативный метод, основанный на принципе аддитивности связей, хотя и обладает широкой областью применения, показывает недостаточную точность и вариабельность получаемых результатов. Среди прочих расчетных подходов особый научный интерес представляют три методики: разработанные Андерсоном-Байером-Уотсоном, Вермой-Доресвейми и Франклином, которые демонстрируют различные преимущества в зависимости от исследуемой системы. Эти алгоритмы, построенные на фундаментальных термодинамических принципах, характеризуются авторами как высокоточные и методологически строгие, обеспечивающие минимальное отклонение от экспериментальных данных.

В научной литературе представлен широкий спектр аддитивных подходов для оценки термодинамических параметров. В частности, в работе [26] подробно описан метод групповых вкладов, который успешно применяется на практике. Его концептуальная основа аналогична другим аддитивным методам: расчет основан на суммировании заранее определенных вкладов структурных фрагментов молекулы, что приближает его к методу Бенсона (BGIT). Однако ключевым отличием является исключение из модели энергетических поправок, связанных с взаимодействием соседних связей относительно рассматриваемых групп. Это упрощает расчеты, но может привести к дополнительным ошибкам в случаях, когда пространственные или электронные эффекты соседних связей существенно влияют на энергию системы.

В дополнение к основным методам существуют упрощенные алгоритмы, описанные, например, в [27]. Эти методы, основанные на грубых приближениях или эмпирических зависимостях, дают результаты с большим разбросом (до 30-50 кДж/моль), но остаются востребованными в условиях дефицита структурных

данных или когда необходимо быстро оценить параметры на этапе предварительного анализа. Их использование оправдано при моделировании малоизученных соединений или в сочетании с другими методами для проверки согласованности результатов. Важно подчеркнуть, что выбор конкретного метода всегда зависит от доступности исходных данных, требуемой точности и специфичности исследуемого соединения.

Настоящим прорывом в квантово-химических расчетах стала разработка современного программного обеспечения, что позволило с более высокой точностью автоматически проводить расчеты за короткие промежутки времени. Расчет энтальпии образования органических соединений с использованием программы Gaussian 09 Revision E.01 [28-29] представляет собой комплексный подход, сочетающий квантово-химические методы и термохимические модели. Процедура расчета начинается с оптимизации геометрии молекулы на выбранном теоретическом уровне, например, B3LYP/6-31G, что позволяет определить наиболее стабильную конформацию. Затем выполняется частотный анализ, чтобы проверить отсутствие мнимых частот (подтверждение минимума на потенциальной поверхности) и рассчитать нулевую энергию колебаний (ZPE). Ключевым этапом является искомый расчет электронной энергии системы, который позволяет определить желаемое значение. Точность результатов существенно зависит от выбора базового набора и метода расчета: популярный метод B3LYP/6-31G* обеспечивает погрешность в ± 21 кДж/моль, в то время как комбинированные методы, такие как CBS-QB3 или G4, снижают ее до ± 6 кДж/моль. С помощью данного программного обеспечения в публикации [30] произведен расчет энтальпии образования для ряда пентилнитритов с помощью трех различных методов: B3LYP/6-31G, wB97xD/6-31G и G4. Авторы указывают на минимальную погрешность в расчетах: не более 7 кДж/моль. Однако этот метод имеет существенные ограничения и вычислительные сложности: расчеты для молекул с числом атомов более 20 практически невозможны. Особые трудности возникают при работе с ионными соединениями или системами с сильной электронной

корреляцией - в таких случаях требуются дополнительные эмпирические корректировки или переход к мультikonфигурационным методам.

Расчёт энтальпии образования органических веществ с использованием комплекса CS ChemBioUltra 14 [31], включающего интерфейс MOPAC2016, представляет собой современный вычислительный подход, сочетающий квантово-химические методы и эмпирические коррекции с повышенной точностью результатов, которые позволяют эффективно рассчитывать электронную структуру молекул с учётом корреляционных эффектов. Программный комплекс обладает возможностью выбора метода расчёта, а именно задание гамильтониана. Таких методов в программе несколько, определяет точность прогнозирования свойств соединений путем сравнения результатов расчёта, ниже представлены некоторые из методов:

- Модель MNDO [32]. Семиэмпирический подход, где игнорируется межорбитальное перекрывание между атомами (MNDO-приближение). Акцент сделан на внутриатомных двухэлектронных взаимодействиях, что позволяет корректно описывать стерические эффекты. Параметризация зависит исключительно от атомных свойств, а не от парных комбинаций. Эффективен для органики с элементами 2-3 периодов (C, N, O, S), но неприменим к переходным металлам. Используется для оценки энергии сольватации, геометрии молекул и термодинамических параметров.

- MNDO/d-модель [33-34]. Модификация MNDO с расширенной параметризацией для d-орбиталей, что позволяет улучшить описание координационных соединений и металлоорганических кластеров. Включены поправки на гибридизацию орбиталей в комплексах с переходными металлами.

- AM1-модель [35]. Эволюция MNDO-подходов с калибровкой. Характеризуется введением гауссовых функций для смягчения межъядерного отталкивания. Демонстрирует точность, особенно в задачах прогнозирования водородных связей.

- RM1-модель [36]. Открытая параметрическая система, оптимизированная для биомолекул и фармакофоров. Устраняет систематические ошибки AM1/PM3 в

расчетах азотсодержащих структур (например, пиррольных колец). Отличия от PM5/PM6 кроются в уравнениях для ядерного отталкивания и переопределении резонансных интегралов.

- PM3-метод [37]. Усовершенствованная версия AM1 с перекалибровкой для 3d-металлов (Fe, Co, Ni).

- PM6-модель [38]. Ряд методов, позволяющих выполнять расчет для широкого спектра веществ. Модификации типа PM6-D3H4 включают эмпирические поправки на дисперсионные взаимодействия и специфические эффекты водородных связей. PM6-DH2X адаптирован для расчёта возбуждённых состояний и хиральных систем.

- PM7-модель [39]. Наиболее современный метод для точных вычислений.

Как правило, при проведении вычислений для органических молекул, в особенности для сложных структур, используют несколько методов расчета теплоты образования с использованием различных методов, описанных выше. Для достижения точности результатов производят выборку по наиболее близким значениям из полученных данных, и вычисляют среднее арифметическое, которое и будет являться искомой величиной теплоты образования в газообразной фазе. Подобный подход активно используется и описан в литературе [40].

Для корректного преобразования стандартных энтальпий образования из газообразного состояния (298 K) в величины, соответствующие конденсированным фазам (жидкость или кристалл), необходимо учитывать энергетические параметры фазовых переходов, в том числе теплоты плавления и испарения, установленные при идентичных температурных условиях.

В работе [41] представлена упрощенная методика оценки энтальпии испарения, основанная на правиле Трутона. Для неполярных и слабополярных органических соединений предложена корреляционная зависимость, связывающая теплоту испарения с температурой кипения. Данный подход обеспечивает точность расчетов в пределах 5%, что подтверждено экспериментальными данными для широкого класса соединений.

$$\Delta H_{\text{исп}} \approx 88 \cdot T_{\text{кип}}, \quad (1)$$

где $\Delta H_{\text{исп}}$ – энтальпия испарения (Дж/моль), $T_{\text{кип}}$ – температура кипения (К).

Более точный подход, описанный в [42], основан на модифицированном уравнении Кистяковского-Фиштайна с погрешностью 1–5 %:

$$\Delta H_{\text{исп}} = k_f \cdot T_{\text{кип}} \cdot (8,75 + 4,576 \cdot \lg T_{\text{кип}}), \quad (2)$$

где k_f – структурно-зависимый коэффициент, учитывающий заместители и длину углеродной цепи.

Для расчета энергии плавления соединений, в структуре которых присутствуют только атомы углерода, водорода и кислорода в [42] рекомендовано уравнение Гамбилла:

$$\frac{\Delta H_{\text{пл}}}{T_{\text{пл}}} = 4,95 \cdot 10^{0,00324 \cdot M}, \quad (3)$$

где $\Delta H_{\text{пл}}$ – энергия плавления (Дж/моль), $T_{\text{пл}}$ – температура фазового перехода (К), M – молярная масса (г/моль).

Альтернативно, в работе [43] предложена упрощенная зависимость:

$$\Delta H_{\text{пл}} \approx 56,5 \cdot T_{\text{пл}}, \quad (4)$$

Там же приводится соотношение между энергиями агрегатных превращений:

$$\Delta H_{\text{пл}} = 0,356 \cdot \Delta H_{\text{исп}}. \quad (5)$$

Финальное выражение для определения энергии образования исследуемого вещества в твердой фазе через фазовые переходы:

$$\Delta H_{\text{ф.тв.298}}^0 = \Delta H_{\text{ф.газ.298}}^0 - \Delta H_{\text{исп}} - \Delta H_{\text{пл}}, \quad (6)$$

Термохимия горения.

Энергетический выход при сжигании веществ анализируют через высшую (вода в жидкой фазе) и низшую (вода в виде пара) теплоты сгорания. Основной метод расчета базируется на законе Гесса [44]:

$$\Delta H_{\text{сг}}^0 = \sum_{i=0}^n \Delta H_{fi}^0 \nu_i - \Delta H_f^0, \quad (7)$$

где ΔH_{fi}^0 – энергия образования продуктов реакции, ΔH_f^0 – энергия образования исходного вещества, ν_i – стехиометрические коэффициенты.

Дополнительный подход из [21] – метод Коновалова-Хандрика с погрешностью ~2%, использующий аддитивные структурные константы:

$$-\Delta H_{\text{сг}}^0 = \sum a + 2\beta \sum b, \quad (8)$$

где a , b – групповые вклады фрагментов молекулы, β – коэффициент при O_2 в уравнении горения.

1.3. Факторы, влияющие на пожаровзрывоопасные свойства

Работа с порошкообразными веществами требует строгого соблюдения мер безопасности, особенно в отношении их пожаро- и взрывоопасности. Международные нормативные документы (OHSAS 18001:2015 [45]) и российские (ГОСТ 12.1.006-2002) требуют учитывать эти риски. Поэтому при разработке новых лекарств критически важно исследовать, насколько опасны новые, ранее не изученные вещества - без этого невозможно безопасное производство.

Согласно научным данным, пожаро- и взрывоопасность органических соединений напрямую коррелирует с их молекулярной архитектурой и компонентным составом. Например, в ряде исследований [46-48] подчеркивается, что воспламеняемость тугоплавких органических материалов определяется не только их структурой, но и составом летучих продуктов, образующихся при термической деструкции, типом термохимических процессов (эндотермические/экзотермические реакции, автокаталитические механизмы). В современной химической и фармацевтической промышленности особую актуальность приобретает проблема оценки потенциальной опасности соединений, которые по своему целевому назначению не относятся к взрывчатым веществам, но могут проявлять склонность к взрывчатым превращениям из-за наличия в их структуре специфических функциональных групп. К таким опасным группировкам относятся нитрогруппы (NO_2), пероксидные фрагменты ($-O-O-$), азидные группы ($-N_3$) и другие энергонасыщенные структурные элементы. Даже минимальное содержание этих групп в молекуле может существенно повысить взрывопотенциал вещества, что требует особых подходов к оценке их безопасности.

Традиционные методы оценки пожаровзрывоопасности, регламентированные зачастую оказываются недостаточно информативными для комплексного анализа таких соединений. В связи с этим в последние годы разрабатываются расширенные протоколы испытаний, включающие современные

термоаналитические методики. Особое значение приобретают дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК) и термогравиметрический анализ (ТГА), которые позволяют с высокой точностью определять критические параметры термического поведения веществ [49]. Эти методы дают возможность измерять температуру начала разложения, характер тепловых эффектов (эндо- или экзотермических), скорость тепловыделения и другие важные характеристики [50].

Практическое применение термоаналитических методов в промышленности и фармацевтике демонстрирует их неоспоримые преимущества. Во-первых, они требуют минимального количества образца (обычно 1-10 мг), что особенно важно при работе с дорогостоящими или труднодоступными соединениями. Во-вторых, эти методы отличаются высокой скоростью проведения анализа и возможностью автоматизации процесса, что значительно повышает производительность лабораторных исследований. В-третьих, они обеспечивают экономическую эффективность за счет снижения затрат на реактивы и оборудование [51-54].

Особую ценность термоаналитические методы представляют для фармацевтической отрасли, где требуется тщательный контроль стабильности лекарственных субстанций. Они позволяют выявлять опасные процессы для производства и определять оптимальные параметры хранения и транспортировки фармацевтической продукции. При этом альтернативные методики оценки, хотя и существуют, требуют значительно больших временных и материальных затрат, а также нуждаются в дополнительной валидации.

Современные исследования в этой области [55] направлены на дальнейшее совершенствование термоаналитических методик, разработку комплексных протоколов оценки опасности и создание специализированных баз данных по опасным соединениям. Эти меры позволят существенно повысить уровень безопасности на всех этапах жизненного цикла химической продукции - от разработки и синтеза до хранения, транспортировки и утилизации. Особое внимание уделяется созданию предиктивных моделей, которые на основе ограниченного количества экспериментальных данных смогут прогнозировать поведение новых соединений при различных температурных режимах.

Эти данные позволяют выдвинуть гипотезу: различия в молекулярной организации и элементном составе веществ напрямую влияют на их склонность к воспламенению. В то же время сам процесс воспламенения обычно инициируется первичным термическим разложением вещества. Ниже представлен анализ опубликованных данных, раскрывающих основные закономерности термического разрушения органических соединений.

1.3.1. Разветвление углеводородной цепи

Авторы статьи [56] показывают связь химического строения органических структур с расчетными показателями пожаровзрывоопасности, в частности для предельных алифатических спиртов (алканолов) с ответвлениями углеводородного остова. Так, было сформулировано правило «углеводородного скелета», которое позволяет прогнозировать данные для линейных и циклических спиртов, например температуру вспышки, воспламенения, самовоспламенения в зависимости от длины скелета алифатических спиртов. Согласно правилу, температурные показатели пожарной опасности изомерных алканолов соответствуют показателям нормальных спиртов, например, как для изопропанола и 2-бутанола (рисунок 1.12). В данном случае температурные показатели пожарной опасности должны соответствовать показателям этанола и пропанола.

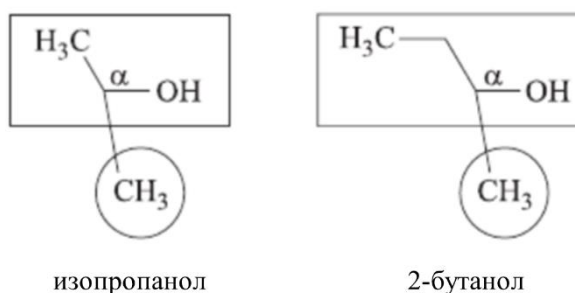


Рисунок 1.12 – Правило углеводородной цепи для изопропанола и 2-бутанола

Путем нахождения коэффициентов и модификации уравнения Орманди-Крэвана [57] выявлены эмпирические зависимости и проведены расчеты для некоторых α,ω -аминоспиртов. В публикации [58] таким способом прогнозируют физико-химические и пожаровзрывоопасные характеристики для данного класса соединений, и также применяют к нему правило «углеводородного скелета».

Авторы [59] исследовали возможность прогнозирования температуры вспышки азотсодержащих органических соединений (ароматических аминов и нитросоединений) с использованием метода расчета молекулярных дескрипторов. Использовались структурные дескрипторы, отражающие топологию, геометрию и электростатику молекул. Стоит отметить, что в данных статьях были рассмотрены конкретные классы органических соединений, которые, кроме всего прочего, являются жидкостями. Однако при работе с более сложными порошкообразными структурами требуется комплексный подход, необходимы не только расчетные, но и дополнительные экспериментальные методики. Хотя авторы утверждают эффективность расчета и сопоставляют прогнозируемые данные с экспериментальными, данный метод не применим для структур, содержащих несколько функциональных групп в молекуле. На сегодняшний день не существует надежного метода прогнозирования уровня пожаро- и взрывоопасности пылевидных материалов, который учитывал бы их химический состав, физико-химические параметры и термохимические характеристики. Определение соответствующих рисков осуществляется в основном с помощью практических испытаний.

1.3.2. Влияние солеобразования на термическое разложение порошков

Введение заместителей в органические молекулы и солеобразование в лекарственных препаратах – важный инструмент для оптимизации их фармакокинетических свойств. Эти структурные модификации позволяют управлять распределением вещества в организме человека, стабильностью и взаимодействием с биологическими мишенями, что напрямую влияет на терапевтическую эффективность.

Критическую роль играет растворимость в водных средах, поскольку это важнейший фактор для всасывания препарата в ЖКТ и проникновения через клеточные мембраны [60]. Для этого действующее вещество препарата превращают в органическую соль путем введения кислотных остатков в молекулу, катионов металлов или создания гидратов. В свою очередь, эти добавки могут повлиять и на процесс термического разложения.

При исследовании термического разложения антигипертензивных препаратов Телмисартана, Цилазаприла и Теразозина HCl с помощью дифференциально-термического анализа (ДТА), был проведен сравнительный анализ поведения веществ при нагревании [61]. В то время, как первые два образца начинают разлагаться при температуре, превышающей 260 °С, деструкция препарата теразозин, представленного в виде гидрохлорида, начинается при 163 °С и сопровождается размытым эндоэффектом (рисунок 1.13), который авторы интерпретируют как отрыв содержащегося в образце кристаллогидрата с последующим отрывом HCl от молекулы. Температура отрыва функциональных заместителей повышается в ряду: $H_2O < HCl$.

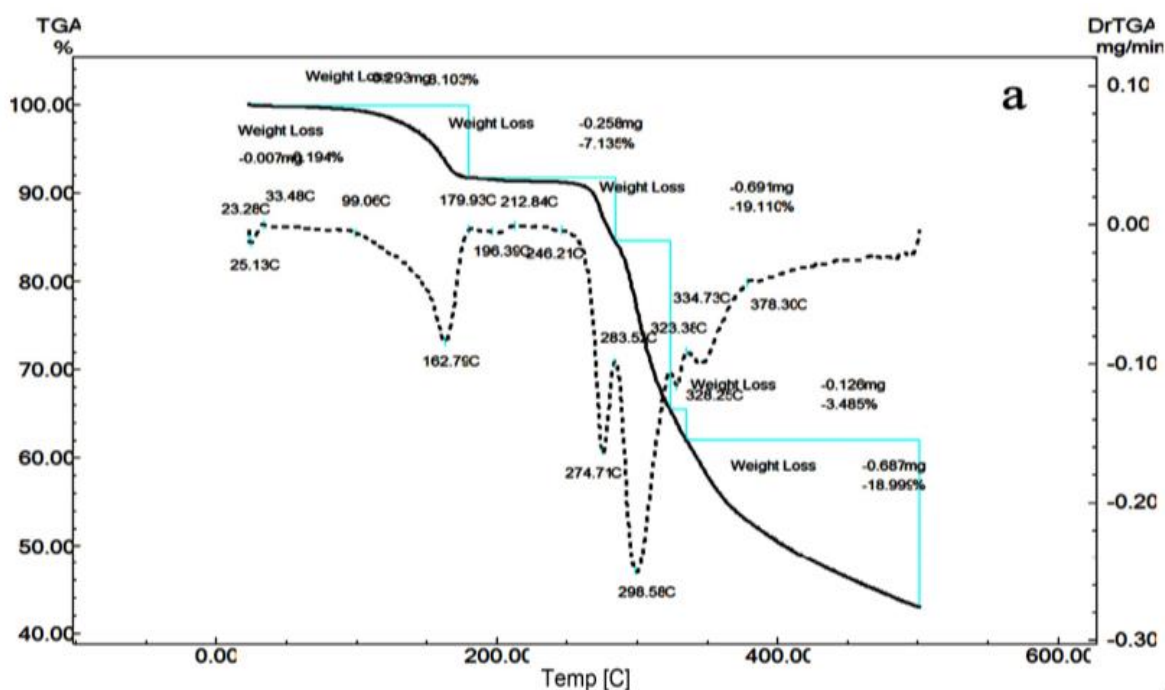


Рисунок 1.13 – Термический анализ теразозин гидрохлорида.

При анализе термического разложения окситетрациклина гидрохлорида с помощью ТГ-ДТА проведенного [62]. Наблюдается три этапа потери массы, первый происходит в области температур 25-128 °С, который авторы связывают с испарением воды и отрывом солеобразующего остатка без разделения этих этапов на отдельные температурные диапазоны потери массы. Эксперимент проводился в атмосфере азота, масса навески составляла 10,75 мг.

В литературе описан и другой характер поведения органических образцов, содержащих гидрохлорид в составе. Например, в статье [63] описано исследование гидрохлорида верапамила с помощью ДТА, и указано, что образец показал термическую стабильность при температуре до 180 °С, включая температуру плавления при 150 °С, после чего происходит полная деградация без разделения на отдельные этапы потери массы. В источнике [64] сообщается о исследовании термической стабильности гидрохлоридов лекарств методом ТГ-ДСК в атмосфере азота. Исследования показывают, что соединения сохраняют структурную устойчивость при нагревании до диапазона температур 175-215 °С и в дальнейшем происходит одноэтапное разложение.

Авторы публикации [65] сообщают об исследовании анксиолитического препарата опипрамола на предмет стабильности при нагревании. Оценка свойств порошка, содержащего соль дигидрохлорида, при помощи ТГ-ДТА анализа с различными скоростями нагрева: 2,5; 5; 7; 10 и 12 °С/мин. Образец показал стабильность до 150 °С с последующим отрывом солеобразующей части молекулы. Причем, можно отметить, что препарат содержит в структуре гетероциклы, например пиперазин, и по косвенным признакам образец можно отнести к группе горючих ввиду того, что $t_{\text{нпр}}$ меньше 350 °С, как утверждают авторы статьи.

В публикациях [66-67] проведен сравнительный анализ термического поведения образцов: нестероидного противовоспалительного препарата напроксена в форме свободного основания, его натриевой соли и некоторых препаратов, содержащих напроксен. Исследование показало, что основная стадия термического разложения натриевой соли напроксена начинается при температуре 376 °С, что на 121 °С выше температуры разложения чистой напроксеновой кислоты (255 °С), это свидетельствует о существенно большей термической устойчивости солевой формы. В ходе нагрева образца наблюдалась ступенчатая деградация вещества с общей потерей массы 32,20 %. Интересно отметить, что в составе готовых лекарственных форм натриевая соль напроксена сохраняет аналогичный температурный профиль разложения, при этом присутствие

вспомогательных веществ не оказывает значительного влияния на процесс термической деструкции.

1.3.3. Влияние заместителей на термическое разложение порошков

Современные исследования термического поведения органических соединений с использованием дифференциального термического анализа ДТА раскрывают важные закономерности их деструкции. В работе [68] предложена методика определения температуры начала интенсивного разложения $t_{\text{нир}}$ путем нагрева образца со скоростью 1-2°C/мин в условиях свободного испарения.

Особый интерес представляют исследования [69], посвященные термическому разложению соединений, содержащих amino- и нитрогруппы. Эти работы демонстрируют существенные различия в поведении веществ в твердом и газообразном состояниях. В газовой фазе преобладают процессы внутримолекулярного окисления [70], тогда как в конденсированном состоянии наблюдаются более сложные превращения.

Механизмы парофазного пиролиза нитробензолов детально рассмотрены в исследовании [71]. Важно отметить, что скорость термического разложения нитросоединений в жидком состоянии превышает аналогичный показатель для газовой фазы в 5-20 раз. Это явление объясняется образованием промежуточных малостабильных нитратных комплексов при ассоциации органических радикалов с NO₂-группами, что характерно именно для конденсированного состояния.

В контексте изучения взрывчатых веществ работа [72] систематизирует основные реакции термического распада тринитротолуола. Особое внимание уделено влиянию структурных факторов на кинетику процесса. Установлено, что изомерные формы нитропроизводных толуола демонстрируют различную термическую стабильность - наиболее быстро разлагаются соединения с орто-расположением метильной и нитрогрупп. Нарушение молекулярной симметрии в тринитробензоле и тринитротолуоле также снижает их термическую устойчивость.

Систематические исследования [73] выявили четкую зависимость между строением молекул и их термической стабильностью. Для пара-замещенных производных нитробензола показано, что электронодонорные заместители

понижают температуру начала разложения. При этом увеличение количества нитрогрупп в молекуле приводит к росту теплового эффекта реакции.

Фундаментальное различие в скоростях термического разложения между жидкой и газовой фазами (на порядок величины) подтверждено в работе [74]. Это явление объясняется образованием молекулярных ассоциатов в расплаве, которые существенно ускоряют процесс деструкции. Особенно ярко этот эффект проявляется у соединений, содержащих в мета- или пара-положении к нитрогруппе заместители с активным водородом ($-\text{CH}_3$, $-\text{CHO}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$), способные образовывать межмолекулярные водородные связи [75].

1.3.4. Факторы, влияющие на показатели пожаровзрывоопасности

Эксперты отмечают, что одним из основных факторов, вызывающих пожары, является образование искр из-за накопления статического электричества в мелкодисперсных веществах [76]. Особую опасность представляют материалы, способные к самовозгоранию в результате внутреннего нагрева [77], а также летучие растворители, образующиеся при сушке и экстракции при некорректном подборе системы сушки [78]. Меры предосторожности выбираются в зависимости от степени пожаро- и взрывоопасности компонентов, находящихся в рабочей зоне.

Процесс горения в значительной степени определяется нагревом, выделением газообразных продуктов и термическим воздействием материала. Помимо физических характеристик, влияющих на скорость окисления, решающую роль играет химическая структура соединений.

Термостойкость, определяемая как максимальная температура, при которой вещество сохраняет свою структуру, позволяет классифицировать материалы как износостойкие или даже огнестойкие при нормальных условиях [79]. К этой группе относятся соединения ароматического углерода и гетероциклические структуры, такие как полидифенилы и полибензимидазолы.

Увеличение доли азота в веществе, а также включение фрагментов карборана могут повысить термостойкость [80]. Согласно данным исследования [81], галогенсодержащие заместители оказывают существенное влияние на воспламеняемость органических соединений. Установлено, что для простых

химических структур содержание хлора в количестве 30-35% приводит к снижению воспламеняемости. При этом бром и йод демонстрируют более высокую эффективность в качестве огнезащитных компонентов. Воспламеняемость также снижается при введении в молекулы сульфатных ($-\text{SO}_4$) и фосфатных ($-\text{PO}_4$) групп.

В публикации [82-84] охарактеризован набор соединений на основе тиосемикарбазонов, химических соединений широко применяемых в медицине в качестве противомикробных средств в виде различных комплексов металлов и различных галогеновых заместителей. В исследовании влияния ингибитора горения фтора на термическую стабильность [85] выявлена следующая закономерность: при наличии двух электроноакцепторных атомов фтора в фурановом цикле формируется устойчивый зарядово-переносный комплекс (СТ-комплекс), который существенно влияет на молекулярную стабильность. Этот эффект проявляется в заметном укреплении N-гликозидной связи и стабилизации наиболее слабых участков молекулярной структуры, что в совокупности приводит к значительному повышению термической устойчивости и формированию особого механизма термического разложения. Благодаря такой структурной модификации соединение с двумя фтор-заместителями демонстрирует исключительную термостабильность - процесс его деградации начинается только при достижении 235 °C. Для сравнения, аналогичные показатели у родственных соединений существенно ниже: ламивудин начинает разлагаться при 226 °C, эмтрицитабин - при 210 °C, залцитабин - при 192 °C, а капецитабин и вовсе при 126 °C. Полученные данные наглядно демонстрируют, что введение двух атомов фтора в молекулу создает выраженный стабилизирующий эффект, повышающий термическую устойчивость молекулы по сравнению с аналогичными соединениями, что может иметь важное значение для разработки новых термостабильных соединений с заданными свойствами. На основании ТГ-ДТА исследований различные заместители вносят вклад в термическую стабильность, она повышается в ряду: $\text{Cl} < \text{Br} < \text{F}$.

В работе [86] проанализированы взаимосвязанные химические структуры и характеристики пожароопасных порошкообразных ароматических соединений.

Проведено сравнение бензола, нафталина и антрахинона. Самая низкая температура самовоспламенения ($t_{\text{сам}}$) зафиксирована в нафталине, затем добавляют бензол и антрахинон. Авторы объясняют особенности их молекулярного состава.

По-разному влияет и содержание инертного балласта в молекуле, в частности, в исследовании [5]. Авторы используют популярные методы для оценки термических характеристик, например, расчетные методы энергии активации, оценку термохимических параметров и термический анализ на основании данных ТГ-ДТА для препаратов ацикловира и зидовудина. Содержание инерта (азота и кислорода) в молекуле ацикловира составляет более 50 масс. %, в молекуле зидовудина – аналогично, 50 масс. %. Однако, несмотря на большое количество инерта ацикловир является термостабильным (термический распад начинается при температуре, превышающей 400 °C), зидовудин менее стабилен и требует особых условий хранения (термический распад протекает экзотермически при температуре 190 °C). Добавление различных групп к органическим молекулам по-разному влияет на их пожаро- и взрывоопасность. Проведенные исследования [87] демонстрируют, что введение одной аминогруппы ($-\text{NH}_2$) в молекулу антрахинона не оказывает существенного влияния на его взрывоопасные характеристики. Однако наличие двух и более аминогрупп в молекулярной структуре приводит к значительному снижению опасности аэрозольных частиц по сравнению с чистым антрахиноном.

Согласно методологии, принятой в отечественной практике [98], оценка пожаровзрывоопасности пылевидных веществ предполагает экспериментальное определение или расчет следующих ключевых показателей: группы горючести, температур самовоспламенения, тления и воспламенения, а также условий возникновения самовоспламенения и спонтанного возгорания. Кроме того, определяются концентрационные границы распространения пламени (НКПР), максимальное давление взрыва пылевых облаков, скорость нарастания давления при взрыве, минимальная энергия зажигания, предельное давление и минимальная концентрация газообразных ингибиторов. При этом, первые пять показателей

характеризуют опасность пыли в осевшем слое, а остальные - взрывоопасность пылевоздушной смеси.

В работах [99-100] было показано, что функциональные заместители могут оказывать самоингибирующее действие на процесс горения порошков. Причем при определенном содержании функциональных групп в молекуле порошок во взвешенном состоянии становится пожаровзрывобезопасным, при исследовании его НКПР вплоть до 520 г/м^3 не наблюдается взрыва. Эти концентрации составляют для $-\text{SO}_3\text{Na}$ 20 % масс., для $-\text{Br}$ 25 % масс., и для $-\text{Cl}$ 30 % масс.

1.4. Постановка задачи исследования

Основные задачи исследования:

- комплексная оценка пожаровзрывоопасных характеристик новых лекарственных соединений, для которых ранее подобные данные отсутствовали в научной литературе, включая определение температурных параметров в соответствии с методиками ГОСТ и термического разложения используя методы ТГ-ДТА и ТГ-ДСК;
- установление кинетических закономерностей начальных стадий термолиза с расчетом энергий активации;
- экспериментальное определение нижних концентрационных пределов воспламенения пылевых смесей, оценка максимального давления взрыва, а также классификация исследуемых веществ по степени пожаровзрывоопасности.
- провести сравнительный анализ термического поведения соединений с фталоцианиновым фрагментом и гидрохлоридных форм лекарственных препаратов;
- изучить влияние функциональных групп и галогенов на пожароопасные свойства, модифицировать существующие методики термохимических расчетов для солевых форм органических соединений.

Результаты исследования позволят заполнить существующий пробел в данных о пожаровзрывоопасных свойствах современных фармацевтических субстанций и создать научную основу для разработки нормативов их безопасного производства и прочих технологических процессов.

Глава 2. Исследование поведения веществ при нагревании с помощью дифференциального термического анализа

Метод дифференциального термического анализа (ДТА) – один из важнейший способов для исследования тепловых свойств материалов, основанный на регистрации разницы температур между образцом и инертным эталоном в процессе контролируемого нагрева или охлаждения. Исторически технология зародилась в конце XIX века: первые эксперименты с двумя термопарами провёл Роберт Остин в 1899, а последующие модификации учёных – Бёрджесса, Нортон и Кауфмана в первой половине XX века – заложили основы современной аппаратуры. Интересно, что принципиальная схема измерений, предложенная Остином, сохранилась до наших дней [89].

Современные экспериментальные подходы используют метод ДТА для изучения тепловых превращений веществ. Этот подход позволяет фиксировать изменения энергии тепловых превращений веществ и фазовых переходов в широком диапазоне температур от 20 до 1200 °С. Характерной особенностью таких исследований является сопутствующее изменение потери массы, и таким образом превращает метод в комплексный анализ, уже с учетом термогравиметрии (ТГ). Методологическая ценность комплекса ТГ-ДТА подтверждена международным научным сообществом [90-91], и выбрана золотым стандартом для целого спектра исследований. Методика обеспечивает исследование механизма термического разложения, определение кинетических параметров и детальное изучение фазовых переходов.

В ходе экспериментальных исследований был выполнен комплексный термический анализ в температурном диапазоне 25-700 °С. Особое внимание уделялось варьированию скорости нагрева в пределах 2-20 °С/мин в условиях окислительной воздушной атмосферы. Такой подход позволил получить исчерпывающие данные о термической стабильности соединений и особенностях их деструкции.

Исследования проводились на модификации термоанализатора "С" фирмы Паулик-Паулик-Эредей, произведенном в Венгрии [92] - первом коммерчески

успешном приборе с цифровой регистрацией данных. Каждый проведенный эксперимент позволял измерить: тепловые эффекты (кривая ДТА), изменение массы (ТГ), скорость изменения массы (производную изменения массы ДТГ), температуру (Т). Ключевые преимущества установки: погрешность температурных измерений $\pm 1^\circ\text{C}$; точность взвешивания до ± 0.2 мг, автоматическая фиксация четырех типов кривых с единообразным представлением данных, точность изменения массы более 99 %.

Все полученные термограммы полностью соответствуют международным стандартам, изложенным в фундаментальном труде [94]. Конструктивные особенности измерительного комплекса детализированы на рисунке 2.1 (схема приведена в упрощенном варианте).

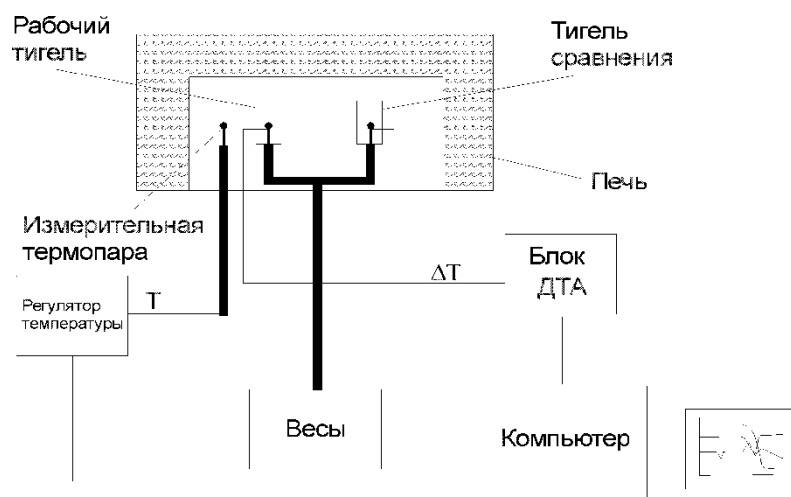


Рисунок 2.1 – Принципиальная схема термоанализатора

Современный подход к термическому анализу материалов реализуется с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии ДСК - метода, который принципиально отличается от классических технологий регистрации температурных градиентов. В отличие от иных схем, он фиксирует не разницу в нагреве между образцом и стандартом, а точное количество энергии, необходимое для поддержания их синхронного температурного режима в условиях программируемого теплового воздействия. Графическая интерпретация данных представляет собой зависимость теплового потока от времени или температуры, что позволяет количественно оценить изменение энтальпии в системе. Физическая основа метода основана на принципе компенсации: при нарушении теплового

баланса (например, при плавлении или окислении образца) автоматика регулирует подачу энергии, возвращая систему в равновесное состояние. Эти корректировки фиксируются в виде пиков на термограмме - экзотермические процессы отображаются как положительные отклонения, эндотермические процессы - как отрицательные. Конструктивно анализаторы ДСК делятся на три категории:

- Компенсирующие – исторически первые устройства с отдельными нагревательными элементами для образца и эталона (прототип был разработан в 1964 году фирмой PerkinElmer).
- Heat flow – компактные системы с одним нагревательным элементом, доминирующие на рынке научного оборудования (например, серия ДСК 3+ от Меттлер Толедо).
- Изотермические – узкоспециализированные приборы для исследований при постоянной температуре, которые не получили широкого распространения.

Методика нашла применение при анализе фазовых переходов (плавление/кристаллизация), изучении кинетики реакций полимеризации, оценке окислительной стабильности полимеров и фармацевтических субстанций. Работа [94] демонстрирует эффективность ДСК для прогнозирования срока годности антибиотиков за счет ускоренного тестирования термической деструкции. Современные многофункциональные анализаторы, такие как NETZSCH STA 449 F3 Jupiter (рисунок 2.2), могут интерпретировать термогравиметрию, обеспечивая одновременную регистрацию потери массы с высокой точностью, и тепловые эффекты в диапазоне до 2000°C. Ключевым отличием от классического ДТА является принцип измерения: ДСК регистрирует энергию, затраченную на выравнивание температуры, в то время как ДТА отслеживает сам градиент нагрева.

Типичные искажения на термограммах интерпретируются в соответствии с установленными шаблонами: эндотермические пики без потери массы - это фазовые переходы (плавление, полиморфные превращения); экзотермические пики с потерей массы - это окислительно-восстановительные реакции или термическое разложение.



Рисунок 2.2 – Высокотехнологичный синхронный термоанализатор, STA 449 F3 Jupiter разработанный немецкой компанией NETZSCH

Стандартизация методов, включая номенклатуру осей и правила нормализации кривых, регулируется международными протоколами, подробно описанными в [95]. Например, для полимеров общепринятой является скорость нагрева $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ в атмосфере азота, что сводит к минимуму побочные окислительные процессы. При анализе взрывчатых веществ (например, нитроцеллюлозы) используются герметичные тигли с регулируемым давлением для предотвращения преждевременной детонации.

2.1. Термическое разложение элсульфавирина натрия

Элсульфавирин натрия: N-[4-[[2-[4-бром-3-(3-хлор-5-цианофенокси)-2-фторфенил] ацетил]амино] - 3-хлорфенил] сульфонилпропанамид натрия. Структурная формула представлена на рисунке 2.1.1.

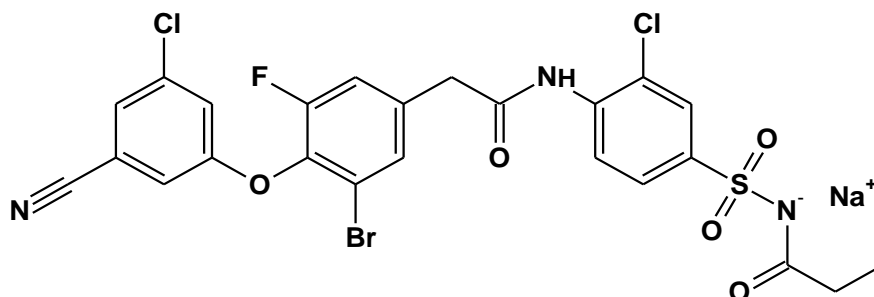
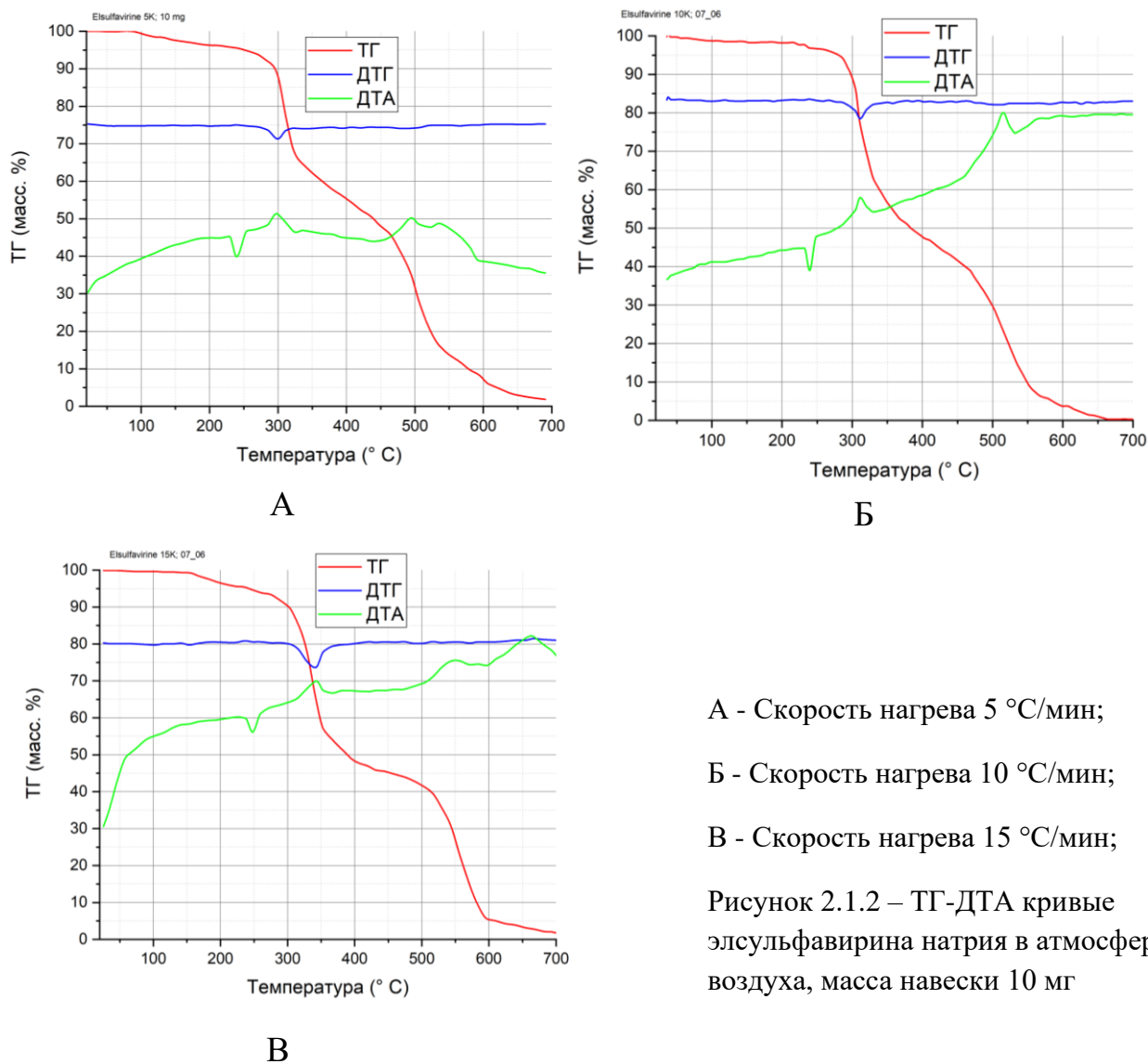


Рисунок 2.1.1 – Структурная формула элсульфавирина натрия



На основе анализа термограмм, полученных при различных скоростях нагрева (5, 10 и 15 °С/мин), выявлена общая картина термического поведения элсульфавирина натрия в атмосфере воздуха. Процесс его термической деструкции является сложным многостадийным и включает в себя последовательные физико-химические превращения.

На начальном этапе нагрева во всех экспериментах наблюдается незначительная потеря массы (в диапазоне 5-8%) в интервале температур от 20 до 150 °С. Этот процесс связан с удалением адсорбированной влаги и летучих примесей и сопровождается слабым эндотермическим эффектом на кривой ДТА.

При дальнейшем нагревании вещества наблюдается фазовый переход – плавление вещества, которое фиксируется в виде четкого эндотермического пика. Важно отметить, что с увеличением скорости нагрева наблюдается закономерное смещение температуры плавления в область более высоких значений: от 239 °С при 5 °С/мин (Рисунок 2.1.2 – А.) до 249 °С при 15 °С/мин (рисунок 2.1.2 – Б), что хорошо согласуется с данными, полученными независимым капиллярным методом.

Основной стадией термического разложения является интенсивное экзотермическое разложение, сопровождающееся значительной потерей массы, около 30 % в каждом поставленном эксперименте. Этот этап соответствует глубокой деструкции молекулярной структуры соединения с выделением летучих продуктов. Температурный диапазон данного разложения, а также положение максимума экзотермического пика демонстрируют выраженную зависимость от скорости нагрева: с её ростом пик смещается от 311 °С при 5 °С/мин; далее до 317 °С/мин при скорости нагрева 10 °С/мин; и до 328 °С при скорости нагрева 15 °С/мин.

На завершающем этапе термического анализа, в высокотемпературной области (свыше 490 °С), фиксируется второй отчетливый экзотермический эффект, который, вероятно, соответствует фазе самовоспламенения или окисления остаточного углеродистого скелета. Данный процесс имеет преимущественно газофазный характер, что подтверждается отсутствием существенного изменения

массы образца на этом этапе. Как и для основной стадии экзотермического разложения, с увеличением скорости нагрева температура начала этого экзотермического эффекта закономерно смещается [104, 107].

В таблице 2.1 дана краткая интерпретация ТГ-ДТА кривых, представлена обобщенная характеристика процесса термического разложения элсульфавирина натрия в окислительных условиях, основанная на данных термограмм, полученных при трех различных скоростях нагрева.

Таблица 2.1 – Краткая интерпретация ТГ-ДТА кривых элсульфавирина натрия в окислительной атмосфере.

Характеристика	Скорость нагрева, °C/мин		
	5	10	15
Эндотермический эффект (плавление вещества), °C	239	245	249
Температура начала интенсивного разложения ($t_{\text{нир}}$), °C	285	302	315
Потеря массы при интенсивном разложении, %	30	30	30

Все зарегистрированные термограммы элсульфавирина натрия демонстрируют сложный механизм термического разложения исследуемого соединения, включающий последовательные стадии процессов десорбции, плавления, разложения и окисления. Каждая из этих стадий характеризуется строго определенными температурными параметрами и сопровождается характерными тепловыми эффектами, что позволяет однозначно идентифицировать природу наблюдаемых превращений. Отчетливо продемонстрирован выраженный экзотермический пик на всех термограммах, однако он проявляется при довольно высоких температурах. Исходя из этого, можно сделать вывод, что данное вещество значительно термостабильно, при этом следует учитывать, что продукты его термического разложения способны воспламеняться при воздействии внешних источников огня. С помощью метода ТГ-ДТА установлено, что термическое разложение элсульфавирина начинается при 285 °C, при этом происходит выделение тепла и потеря массы.

2.2. Термическое разложение маритупирдина

Маритупирдин: 2,8-диметил-5-(2-фенилэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*] индола гидрохлорид. Структурная формула представлена на рисунке 2.2.1.

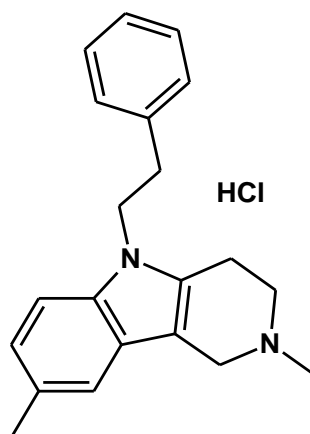


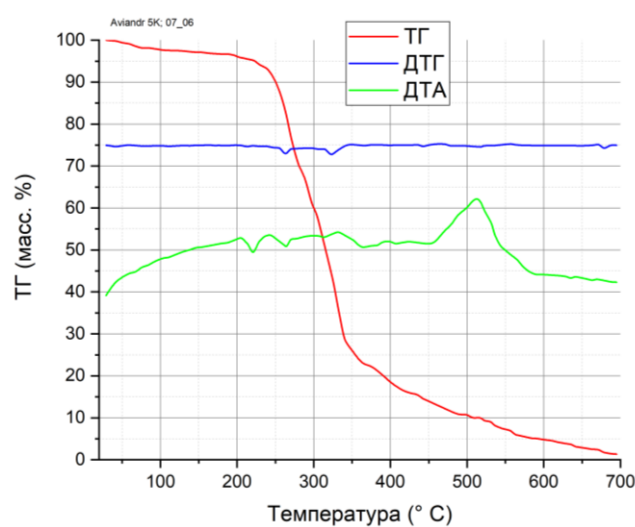
Рисунок 2.2.1 – Структурная формула маритупирдина

Характерные ТГ-ДТА кривые маритупирдина были получены при трех скоростях нагрева 5, 7,5, 10 °С/мин, на воздухе, они представлены на рисунке 2.2.2.

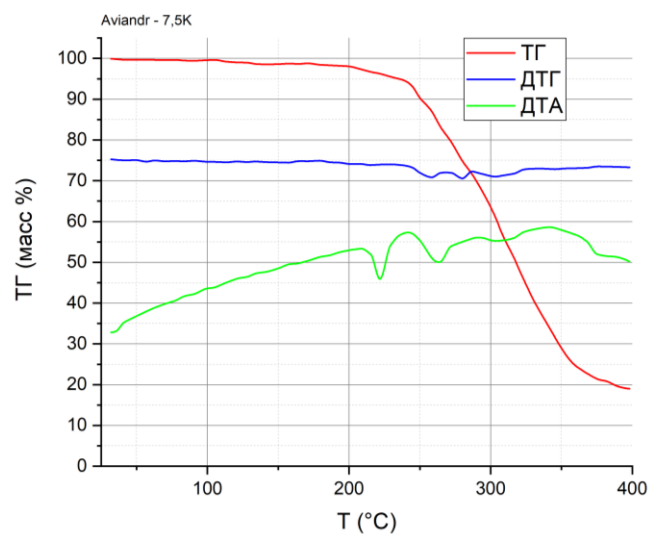
На основании предоставленных данных термограмм маритупирдина составлена общая картина его термического разложения. Термическое поведение маритупирдина характеризуется двумя основными последовательными процессами: плавлением и последующим разложением, начинающимся с отщепления гидрохлоридной группы.

Термический анализ маритупирдина проводили с точной навеской вещества – 10,0 мг для каждого эксперимента. На всех полученных термограммах явно прослеживается эндотермический фазовый переход – плавление кристаллического вещества. Данный эффект протекает без изменения массы образца и сопровождается четко выделенным эндотермическим пиком на кривой ДТА. С увеличением скорости нагрева температура пика плавления смещается в сторону более высоких значений: при скорости 5 °С/мин плавление происходит при 220 °С;

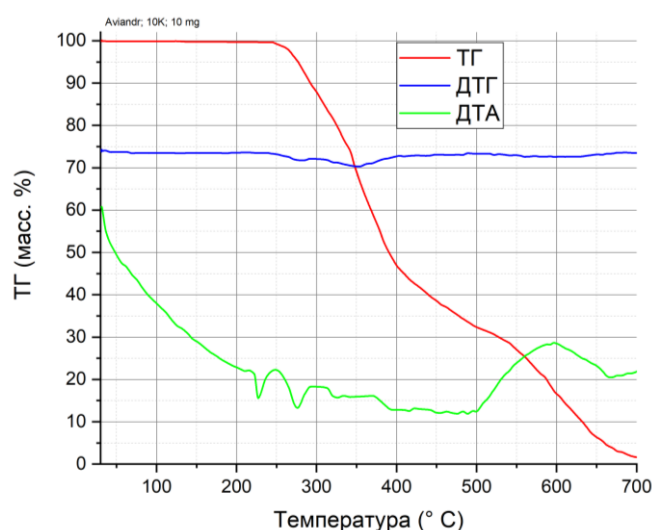
при скорости 7.5 °C/мин образец плавится при 224 °C; при 10 °C/мин значение составило 227 °C.



А



Б



В

А - Скорость нагрева 5 °C/мин;

Б - Скорость нагрева 7,5 °C/мин;

В - Скорость нагрева 10 °C/мин;

Рисунок 2.2.2 – ТГ-ДТА кривые
маритупирдина в атмосфере воздуха,
масса навески 10 мг

Второй эндотермический эффект на термограммах сопровождается началом значительной потери массы, которая составляет около 10-12 % в каждом эксперименте, что близко к теоретическому значению содержания HCl в молекуле (10,7 %). Исходя из чего сделано предположение об отрыве солеобразующего фрагмента HCl от молекулы. Данный эффект наблюдается в виде размытого эндотермического пика на кривой ДТА, температурные диапазоны процесса дегидрохлорирования демонстрируют четкую зависимость от скорости нагрева: 238-273 °C при 5 °C/мин, 244-275 °C при 7,5 °C/мин и 256-285 °C при 10 °C/мин.

После отщепления HCl начинается термическое разложение оставшейся органической части молекулы, которое происходит спокойно с отсутствием тепловых эффектов и с потерей массы до 60 %. При высоких температурах (450-500 °C) наблюдается экзотермический эффект, который обусловлен интенсивным термоокислением остатка вещества [104, 111, 113]. Краткая интерпретация полученных данных термического разложения маритупирдина при разных скоростях нагрева дана в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Краткая интерпретация ТГ-ДТА кривых маритупирдина в окислительной атмосфере.

Характеристика	Скорость нагрева, °C/мин		
	5	7,5	10
Эндотермический эффект (плавление вещества), °C	220	224	227
Температура начала интенсивного разложения ($t_{\text{нир}}$), °C	238	244	256
Потеря массы при втором эндоэффекте, %	11	12	12
Потеря массы при интенсивном разложении, %	60	55	50

Таким образом, термическое разложение маритупирдина протекает по стадийному механизму, начинающемуся с плавления и последующего дегидрохлорирования, за которым следует деструкция органического остова, способная при высоких температурах, по-видимому, переходить в термоокисление. За температуру начала интенсивного разложения маритупирдина была взята температура, полученная при скорости нагрева 5 °C/мин, она составила 238 °C.

2.3. Термическое разложение образца Н027-4289

Образец Н027-4289: циклобутил (S)-2-{(S)-[(2R,3R,4R,5R)- 5-(3,4-дигидро-2,4-диоксо-2Н-пиримидин-1-ил)-3-гидрокси-4-метил фтортетрагидрофуран-2-илметокси]-фенокси-фосфориламино}-пропаноат. Структурная формула представлена на рисунке 2.3.1.

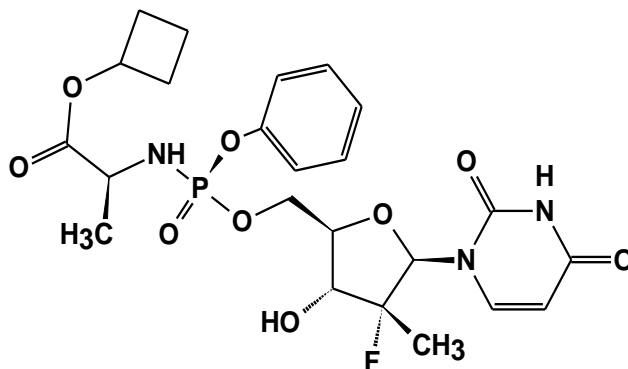
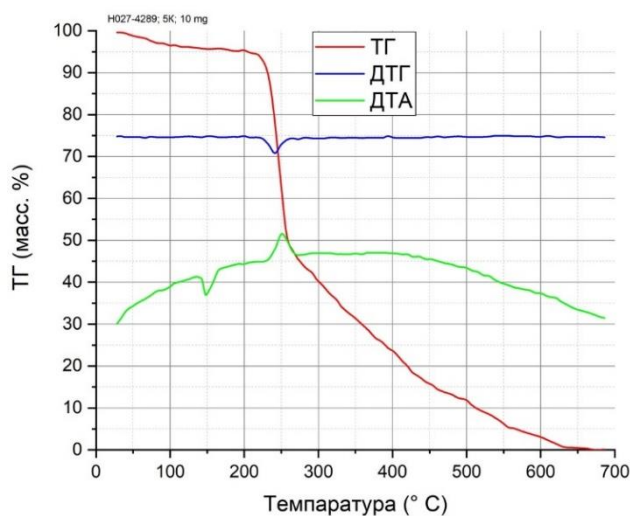


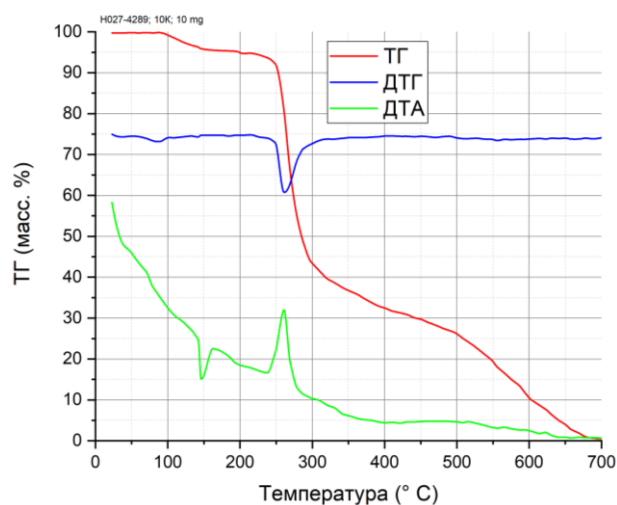
Рисунок 2.3.1 – Структурная формула Н027-4289

На основании анализа трёх термограмм, полученных при скоростях нагрева 5, 10 и 15 °С/мин в окислительной атмосфере воздуха, установлены общие закономерности термического поведения образца Н029-2489. Полученные термограммы представлены на рисунке 2.3.2. Процесс термического разложения данного соединения характеризуется многостадийностью и последовательно включает плавление, интенсивное термическое разложение и последующее термоокисление.

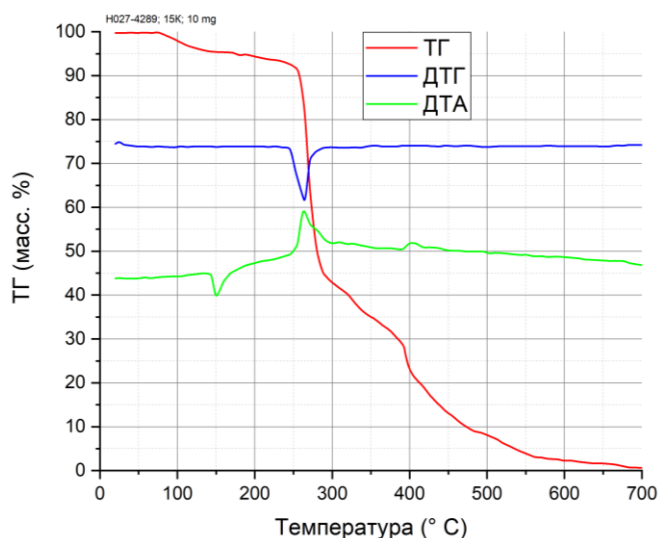
На начальной стадии во всех экспериментах зафиксирована потеря массы от 5 до 6% в интервале от комнатной температуры до 150 °С, что связано с удалением адсорбированной влаги и летучих примесей из образца. Содержание влаги в образце было подтверждено методом ЯМР-спектроскопии, Приложение 1, рисунок П.1.11. Следующим этапом является плавление образца, которое регистрируется как эндотермический эффект на кривой ДТА без потери массы, демонстрирующий зависимость от скорости нагрева: при 5 °С/мин пик наблюдается при 148 °С, при 10 °С/мин – при 149 °С, а при 15 °С/мин – при 150 °С, что согласуется с данными эксперимента по определению температуры плавления капиллярным методом.



А



Б



В

А - Скорость нагрева 5 °C/мин;

Б - Скорость нагрева 10 °C/мин;

В - Скорость нагрева 15 °C/мин;

Рисунок 2.3.2 – ТГ-ДТА кривые образца Н027-4289 в атмосфере воздуха, масса навески 10 мг

Ключевой стадией термического разложения является интенсивный экзотермический процесс, сопровождающийся потерей массы около 45 %, исходя из анализа кривой ТГ. Температурные границы и положение максимума этого пика на кривой ДТА также закономерно смещаются в сторону более высоких температур с увеличением скорости нагрева: в диапазоне 225-270 °C с пиком при 251 °C для 5 °C/мин; в диапазоне 240-275 °C с пиком при 260 °C для 10 °C/мин; и в диапазоне 241-295 °C с пиком при 263 °C для 15 °C/мин. При максимальной скорости нагрева (15 °C/мин) на кривой ДТА дополнительно регистрируется второй слабый экзотермический пик при 405 °C, который сопровождается скачком

потери массы до 10 % и связан, видимо, с глубоким термическим распадом органических компонентов [104, 109, 112].

Таким образом, термическое разложение Н029-2489 протекает по стадийному механизму, где после удаления влаги и плавления следует основная стадия экзотермического разложения с значительной потерей массы, которая при высоких температурах переходит в стадию термоокисления. В таблице 2.3 дана краткая интерпретация ТГ-ДТА кривых, представлены обобщенные данные, характеризующие процесс термического разложения образца Н027-4289 в окислительных условиях, основанные на данных термограмм, полученных при трех различных скоростях нагрева.

Таблица 2.3 – Краткая интерпретация ТГ-ДТА кривых Н027-4289 в окислительной атмосфере

Характеристика	Скорость нагрева, °С/мин		
	5	10	15
Эндотермический эффект (плавление вещества), °С	148	149	150
Температура начала интенсивного разложения ($t_{\text{нир}}$), °С	225	240	241
Максимальная температура экзотермического разложения, °С	251	260	263
Потеря массы при экзотермическом разложении, %	45	45	45

Установлено, что термическое разложение образца Н027-4289 начинается при 225 °С, при этом происходит выделение тепла и потеря массы.

2.4. Термическое разложение равидасвир дигидрохлорида

Равидасвир: - метил N-[(2S)-1-[(2S)-2-[5-[6-[2-[(2S)-1-[(2S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил] пирролидин-2-ил]-3H-бензимидазол-5-ил] нафталин-2-ил]-1H-имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамат-гидрохлорид. Структурная формула представлена на рисунке 2.4.1.

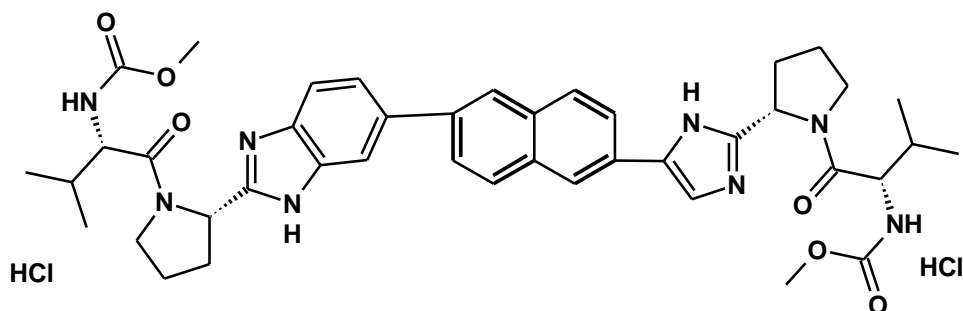


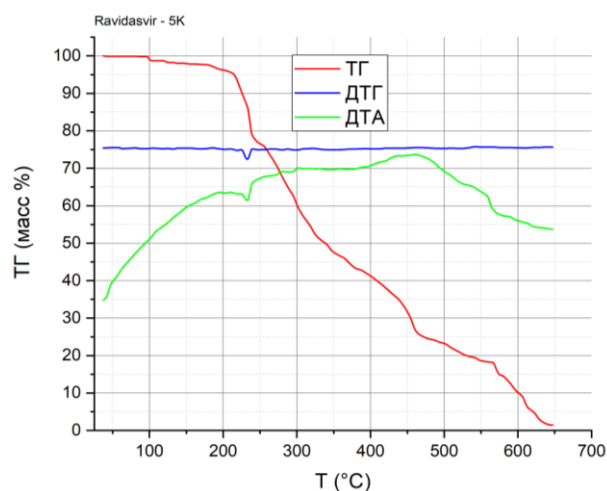
Рисунок 2.4.1 – Структурная формула равидасвир дигидрохлорида

На основании анализа трех ТГ-ДТА кривых (рисунок 2.4.2), полученных при скоростях нагрева 5, 7,5 и 10 °С/мин в окислительной атмосфере воздуха, выстраивается общая картина термического поведения равидасвира дигидрохлорида. Процесс его разложения является многостадийным характеризуется четкой последовательностью, где каждая последующая фаза инициируется по достижении определенного температурного порога.

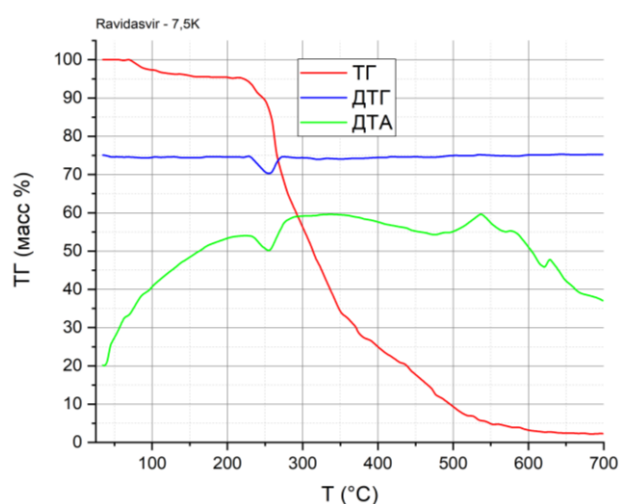
Во всех экспериментах наблюдается плавная потеря массы примерно на 5 % в диапазоне от комнатной температуры до 100-115 °С, что на кривой ТГ фиксируется как уменьшение массы, связанное с испарением адсорбированной воды и удалением легколетучих примесей.

Критическим этапом термического поведения препарата является совмещенный процесс, включающий плавление образца и отщепление двух частей гидрохлорида от молекулы, который регистрируется на кривой ДТА как размытый эндотермический эффект и синхронизирован с резким скачком потери массы примерно на 9 % на термогравиметрической кривой. Температурные границы этого совмещенного процесса закономерно смещаются в сторону более высоких значений с увеличением скорости нагрева: размытый эндотермический эффект на

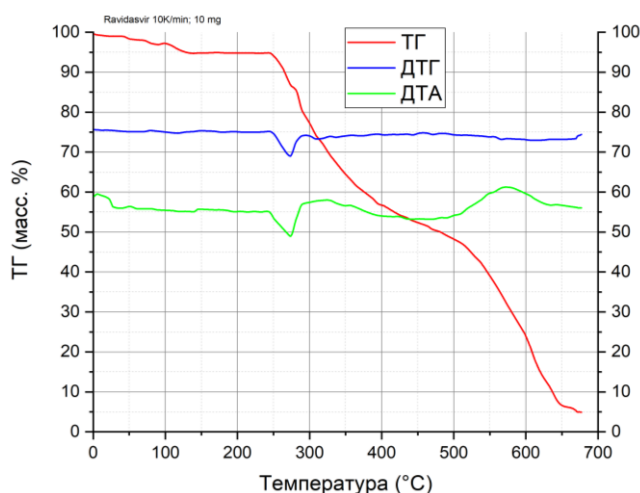
кривой ДТА наблюдается в диапазоне 227-239 °С при 5 °С/мин; 238-266 °С при 7,5 °С/мин; 250-290 °С при 10 °С/мин. Экспериментально установленная величина потери массы (9%) соответствует теоретическому содержанию HCl в молекулярной структуре (9% масс.), что подтверждает идентификацию данной стадии как процесса дегидрохлорирования. Исследования термохимического поведения родственных соединений на примере производных афобазола и брадизола демонстрируют аналогичные закономерности: эндотермические процессы, протекающие в интервале 160-240°С, сопровождаются выделением хлороводорода без разрушения основной молекулярной структуры [11, 55].



А



Б



В

А - Скорость нагрева 5 °С/мин;

Б - Скорость нагрева 7,5 °С/мин;

В - Скорость нагрева 10 °С/мин;

Рисунок 2.4.2 – ТГ-ДТА кривые равидасвира дигидрохлорида в атмосфере воздуха, масса навески 10 мг

Данное предположение также коррелирует с результатами ОТП-анализа, где при 250 °С наблюдалось выделение белого пара и изменение цвета расплава, а продукт термической обработки проявлял свойства свободного органического основания [110, 113].

При дальнейшем нагреве на кривой ДТА регистрируется экзотермический пик при температуре выше 480 °С, связанный с процессом термоокисления органической части молекулы. Краткая интерпретация полученных термограмм приведена в таблице 2.4.

Таблица 2.4 – Краткая интерпретация ТГ-ДТА кривых равидасвира дигидрохлорида в окислительной атмосфере

Характеристика	Скорость нагрева, °С/мин		
	5	7,5	10
Эндотермический эффект (плавление вещества), °С	235	241	250
Температура начала интенсивного разложения ($t_{\text{нир}}$), °С	235	241	250
Потеря массы при начальном этапе интенсивного разложения, %	9	9	9

Таким образом, термическое разложение равидасвира дигидрохлорида протекает по стадийному механизму, где следует совмещенный эндотермический процесс плавления и удаления HCl из системы с образованием свободного основания, которое в дальнейшем подвергается термическому разложению и термоокислению при высоких температурах. Определена температура начала интенсивного разложения, равная 235 °С.

2.5. Термическое разложение умифеновир гидрохлорида

Умифеновир гидрохлорид – этиловый эфир 6-бром-5-гидрокси-1-метил-4-диметиламинометил-2-фенилтиометилиндол-3-карбоновой кислоты гидрохлорид. Структурная формула представлена на рисунке 2.5.1.

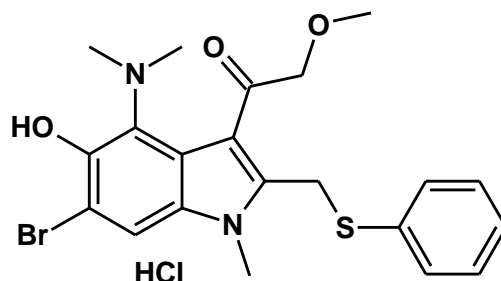
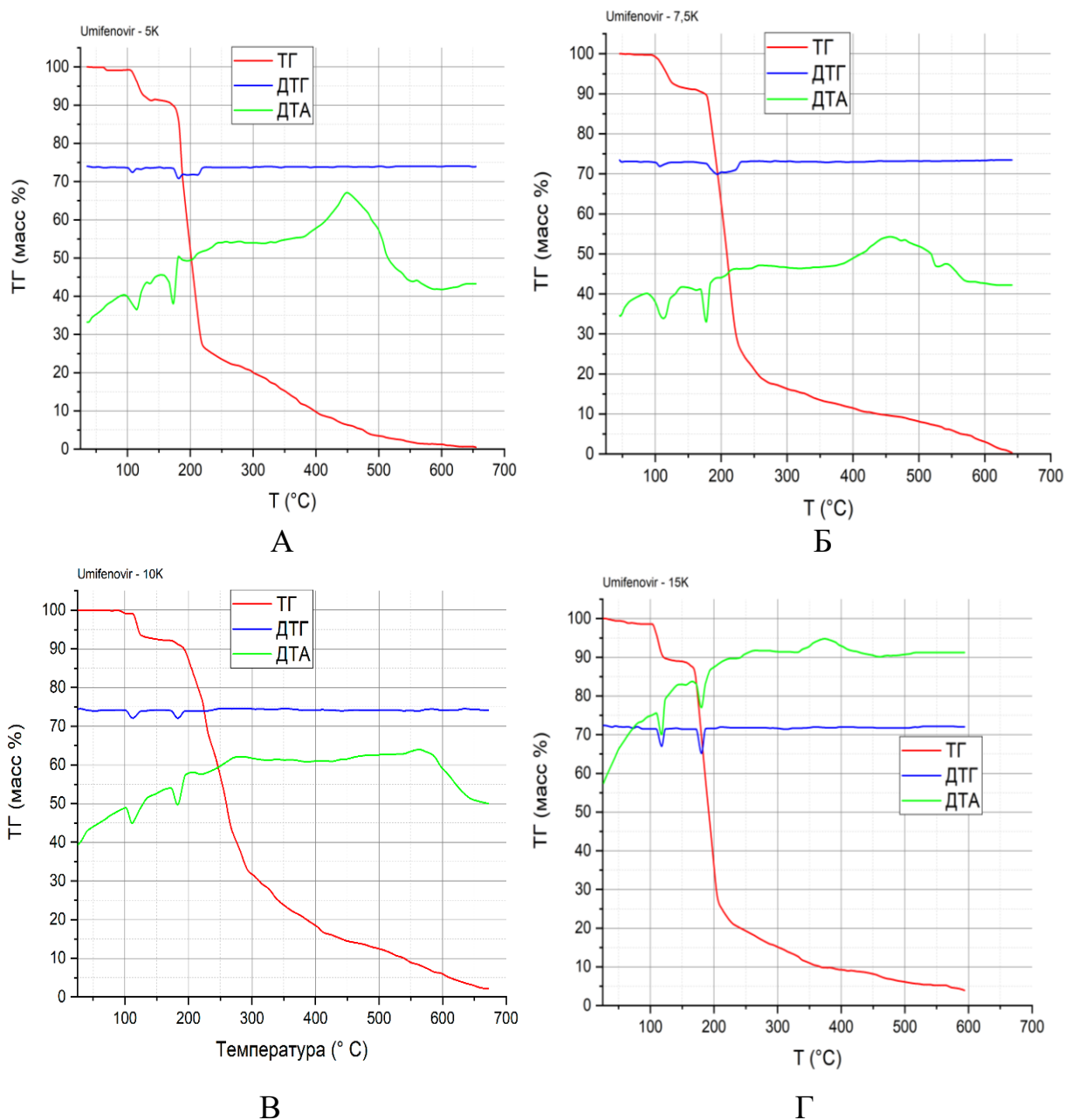


Рисунок 2.5.1 – Структурная формула умифеновира

На основании анализа четырех термограмм, полученных при скоростях нагрева 5, 7,5, 10 и 15 °С/мин в окислительной атмосфере воздуха, установлена общая картина термического поведения умифеновира гидрохлорида. Процесс разложения характеризуется последовательностью из трех основных стадий, температурные границы которых демонстрируют систематическое смещение в зависимости от скорости нагрева. Полученные кривые ТГ-ДТА показаны на рисунке 2.5.2.

В диапазоне 25-100 °С на всех термограммах наблюдается небольшая потеря массы около 2% на кривой ТГ, что связано с удалением адсорбированной влаги из образца. Первая стадия термического разложения представляет собой процесс дегидрохлорирования, который регистрируется как эндотермический эффект с четко выраженным скачком потери массы. Температура этого перехода последовательно увеличивается с ростом скорости нагрева: 110 °С при 5 °С/мин, 115 °С при 7,5°С/мин, 120 °С при 10 °С/мин и 124 °С при 15 °С/мин. Экспериментальная потеря массы составляет 4-6 %, что хорошо согласуется с теоретическим содержанием HCl в молекуле (5,1 %).



А - Скорость нагрева 5 °C/мин;

Б - Скорость нагрева 7,5 °C/мин;

В - Скорость нагрева 10 °C/мин;

Г - Скорость нагрева 15 °C/мин.

Рисунок 2.5.2 – ТГ-ДТА кривые
умифеновир гидрохлорида в атмосфере
воздуха, масса навески 15 мг

Вторая стадия соответствует плавлению органической компоненты соединения с последующим началом ее интенсивного термического разложения.

На кривой ДТА плавление проявляется как эндотермический эффект в диапазоне 170-187 °С, причем температурные значения также увеличиваются с ростом скорости нагрева: 170-175 °С (5 °С/мин), 170-185 °С (7,5 °С/мин), 175-180 °С (10 °С/мин) и 180-187 °С (15 °С/мин). Плавление стимулирует интенсивное термическое разложение, которое проходит со значительной потерей массы 61 – 63 %.

Четвертая заключительная стадия представляет собой экзотермический процесс, наблюдаемый в диапазоне 385-490 °С и интерпретируемый как интенсивное термоокисление образца. Положение экзотермического пика на кривой ДТА варьируется в зависимости от скорости нагрева и находится в диапазоне (385 – 460) °С [113]. Краткая характеристика термического разложения умифеновира гидрохлорида, полученная в ходе анализа термограмм, приведена в таблице 2.5.

Таблица 2.5 – Краткая интерпретация ТГ-ДТА кривых умифеновир гидрохлорида в окислительной атмосфере

Характеристика	Скорость нагрева, °С/мин			
	5	7,5	10	15
Температура первого эндоэффекта (отрыв гидрохлорида), °С	110	115	120	124
Диапазон температур второго эндоэффекта (плавление), °С	170-175	170-185	175-180	180-187
Температура начала интенсивного разложения, $t_{\text{нир}}$, °С	170	175	180	184
Потеря массы при интенсивном разложении, %	63	63	61	63

Методом ТГ-ДТА установлено, что интенсивное термическое разложение умифеновира гидрохлорида начинается при температуре 175 °С. Интенсивное термическое разложение протекает в два этапа: отрыв группы HCl, начиная со 110 °С; и разложение основной части молекулы, начиная со 170 °С.

2.6. Термическое разложение терафталата

Терафталат: натриевая соль 4,5-октакарбоксифталоцианина кобальта (II).

Структурная формула представлена на рисунке 2.6.1.

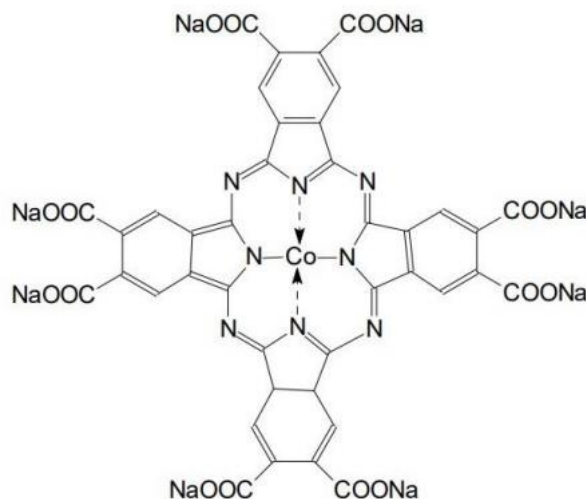


Рисунок 2.6.1 – Структурная формула терафталата

Процесс термического разложения терафталата исследовали двумя способами: при помощи ТГ-ДТА с использованием Венгерского термоанализатора с микропроцессором, и с помощью ДСК анализа.

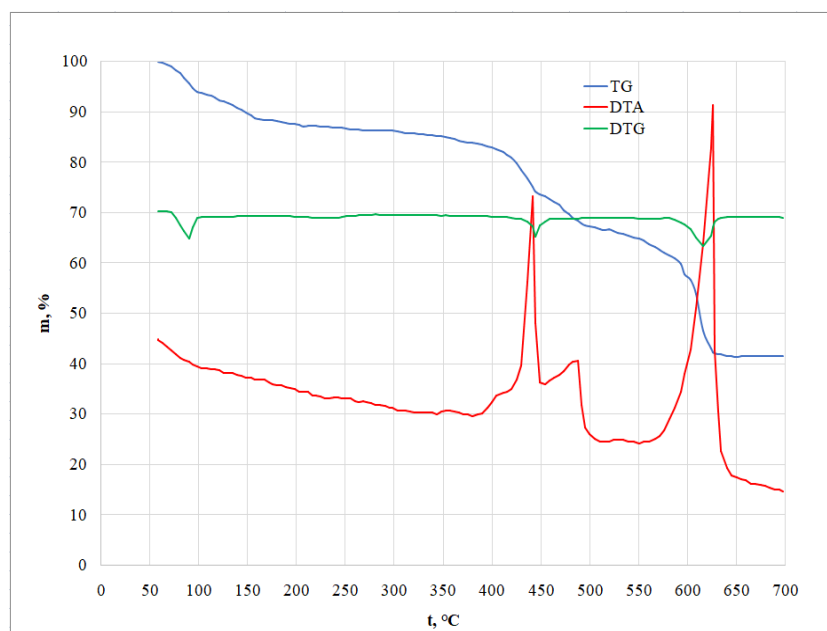


Рисунок 2.6.2 – ТГ-ДТА кривые терафталата, скорость нагрева 10 °С/мин (воздух), 10 мг

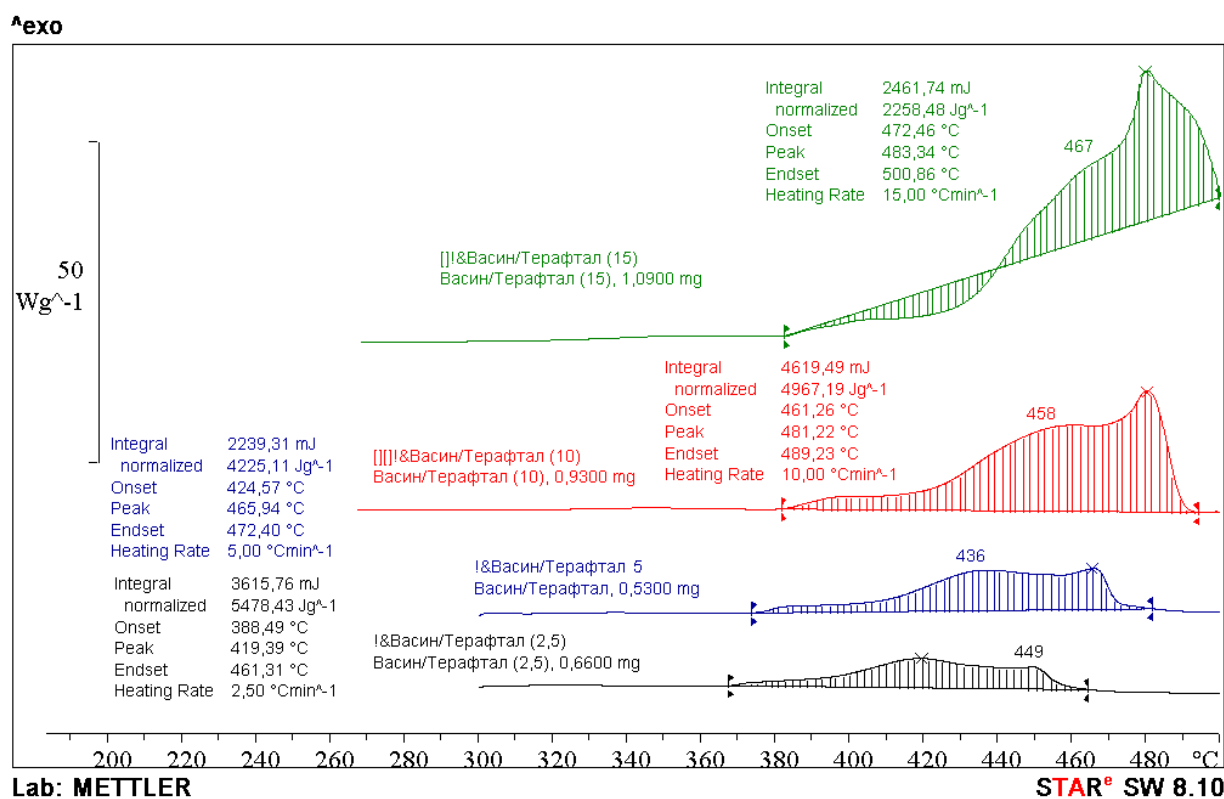


Рисунок 2.6.3 – ДСК кривые терафталла, скорости нагрева: 2,5; 5; 10; 15 °C/мин в окислительной атмосфере (воздух)

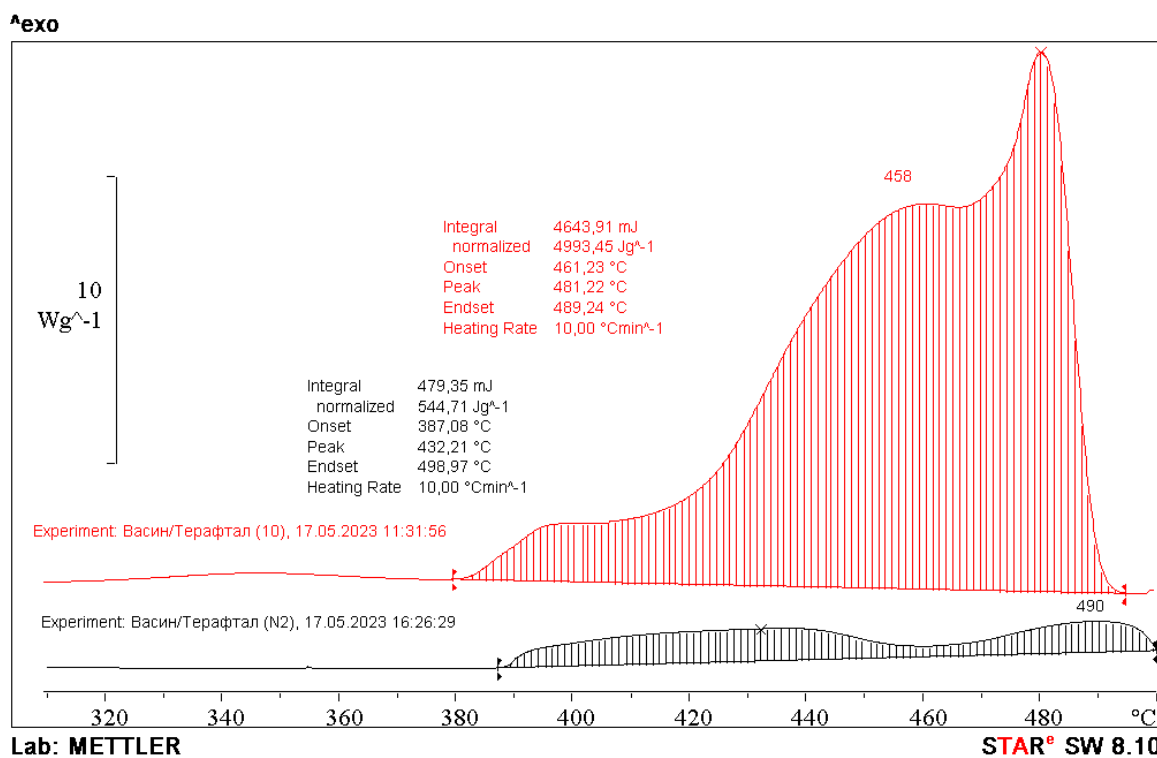


Рисунок 2.6.4 – ДСК кривые терафталла, скорость нагрева 10 °C/мин в окислительной атмосфере (воздух) и инертной атмосфере (азот)

На рисунке 2.6.2 показаны результаты термогравиметрического и дифференциально-термического анализа образца терафтала, полученные при скорости нагрева $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ в атмосфере естественного окислителя – воздуха. На начальном этапе нагревания до $160\text{ }^{\circ}\text{C}$ было зафиксировано уменьшение массы примерно на 12% , что объясняется удалением адсорбированной воды и испарением низкомолекулярных примесей. Последующий температурный диапазон до $410\text{ }^{\circ}\text{C}$ не претерпевает существенных изменений. При достижении температуры $410\text{ }^{\circ}\text{C}$ начинается резкое ускорение термического разложения ($t_{\text{нир}}$), сопровождающееся выраженным экзотермическим процессом с потерей массы в 11% . Затем, при температуре $450\text{ }^{\circ}\text{C}$, наблюдается менее интенсивный экзотермический переход с дополнительным уменьшением массы на 6% . Наиболее значительное изменение происходит при температуре $570\text{ }^{\circ}\text{C}$ – мощный экзотермический пик сопровождается потерей 24% массы, что, по-видимому, соответствует стадии глубокого термоокислительного разложения. Полученные данные свидетельствуют о ступенчатом характере термического разложения исследуемого соединения. Наличие двух последовательных экзотермических процессов при $410\text{ }^{\circ}\text{C}$ и 450°C с соответствующими изменениями на кривой ТГ подтверждает двухэтапный механизм разрушения молекулярной структуры терафтала [103, 105, 108]. Краткая интерпретация спектра приведена в таблице 2.6.

В ходе экспериментальных исследований был проведен дифференциальный сканирующий калориметрический анализ процесса термического разложения терафтала. Исследование проводилось в двух различных газовых средах: окислительной (воздух) и инертной (атмосфера азота). Для анализа использовали следующие температурные режимы $2,5; 5; 10; 15\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{мин}$, при этом максимальная температура нагрева достигала $500\text{ }^{\circ}\text{C}$. Анализ полученных термограмм (рисунок 2.6.3) выявил характерную особенность – наличие двух ярко выраженных экзотермических пиков на всех кривых, что однозначно указывает на двухэтапный характер термического разложения исследуемого соединения. Точные значения температурных пиков и соответствующие тепловые эффекты для различных скоростей нагрева систематизированы в таблице 2.6.

Таблица 2.6 – Краткая интерпретация процессов термического разложения терефталата в окислительной атмосфере

Характеристика	Скорость нагрева, °С/мин			
	2,5	5	10	15
ТГ-ДТА				
Температура начала интенсивного разложения ($t_{\text{нир}}$), °С			410	
Температура максимума первого экзоэффекта, °С	-	-	445	-
Температура второго экзоэффекта, °С	-	-	475	-
ДСК				
t_{max} первого экзоэффекта, °С	419	436	458	467
t_{max} второго экзоэффекта, °С	449	466	481	483
Тепловой эффект, Дж/г	5478	4225	4967	5237

Экспериментальные данные показали, что в воздушной среде процесс термического разложения начинается при температуре 360 °С и сопровождается значительным выделением тепла (не менее 4000 Дж/г при любых скоростях нагрева). Такая высокая энергоемкость процесса позволяет предположить одновременное протекание двух процессов: собственно термического разложения и последующего окисления продуктов деструкции.

Для верификации данной гипотезы был выполнен сравнительный анализ в среде инертного газа (азота), результаты которого представлены на рисунке 2.6.4. Полученные данные демонстрируют, что в бескислородной атмосфере тепловой эффект не превышает 545 Дж/г, что соответствует энергии, характерной для чисто термического разложения материала. Разница почти в 10 раз (4993 Дж/г в воздухе)

убедительно доказывает, что в окислительных условиях к процессу деструкции добавляется экзотермическая реакция окисления продуктов разложения. Таким образом, исследования в различных газовых средах позволили разделить и идентифицировать два последовательных процесса: первоначальное термическое разложение вещества и последующее термическое окисление его фрагментов.

2.7. Термическое разложение фотосенса

Фотосенс: гидроксиалюминия трисульфопталоцианин. Структурная формула представлена на рисунке 2.7.1.

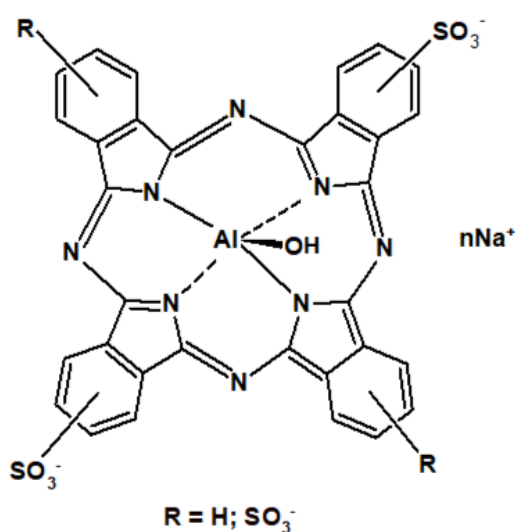


Рисунок 2.7.1 – Структурная формула фотосенса

Для изучения термического разложения соединения фотосенс был использован комплексный подход, включающий термогравиметрический анализ с дифференциальной термоаналитической регистрацией (ТГ-ДТА) и дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК).

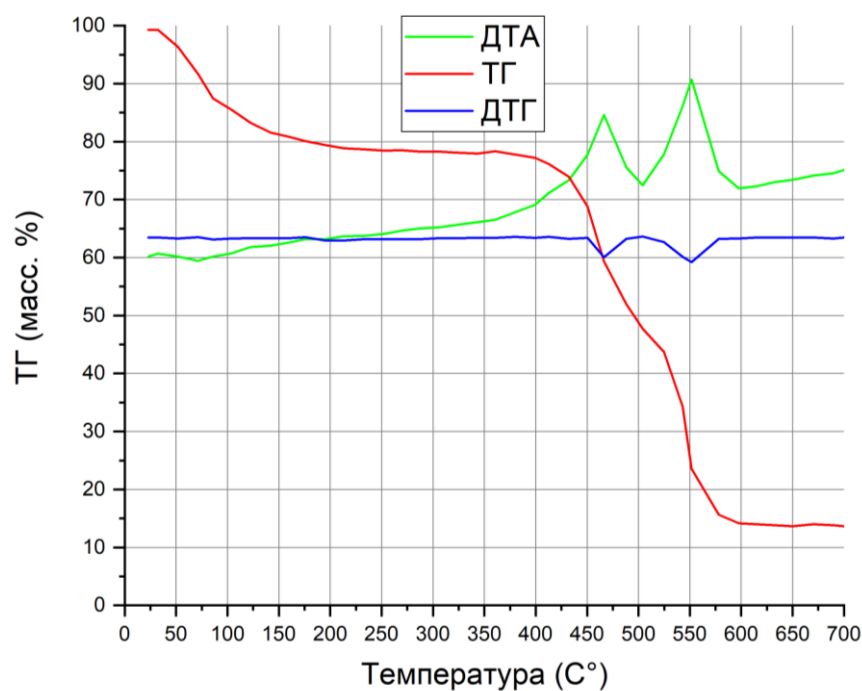


Рисунок 2.7.2 – ТГ-ДТА кривые фотосенса, скорость нагрева 10 °С/мин (воздух), 10 мг

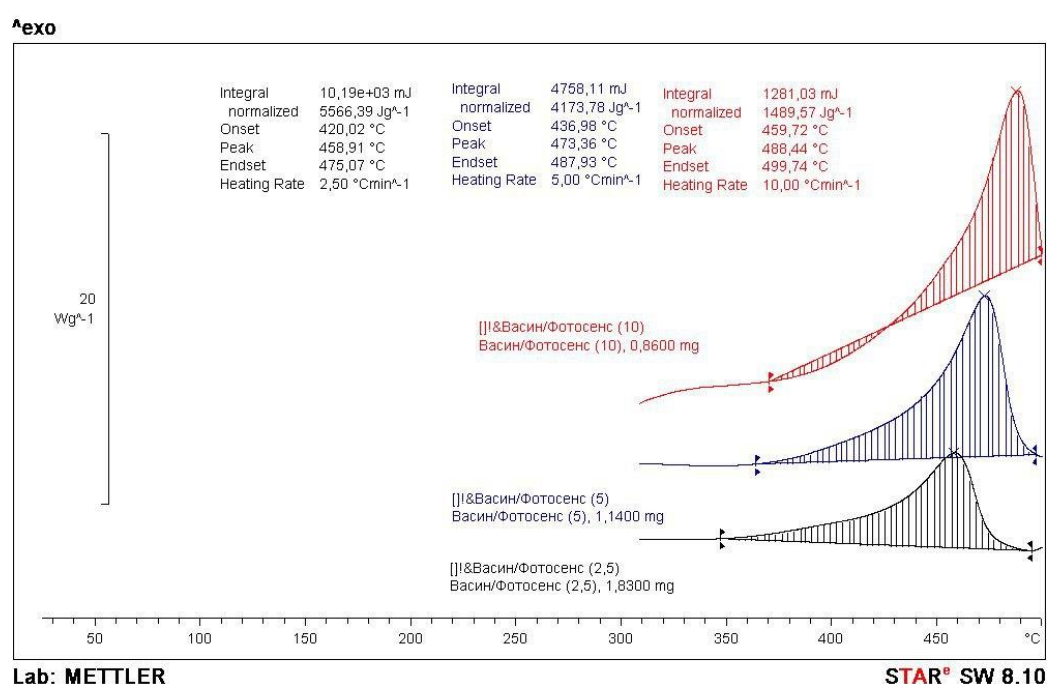


Рисунок 2.7.3 – ДСК кривые фотосенса, скорости нагрева: 2,5; 5; 10°С/мин в окислительной атмосфере (воздух)

На рисунке 2.7.2 представлены результаты ТГ-ДТА анализа, выполненного в температурном диапазоне 20-700 °С при скорости нагрева 10 °С/мин. Начальная стадия процесса, характеризующаяся потерей массы до 15%, соответствует удалению влаги и летучих компонентов. Термическое разложение соединения

протекает через два последовательных экзотермических перехода. Первый энергетический переход наблюдается в интервале 390-504 °С и сопровождается потерей массы приблизительно 30%, что соответствует начальной стадии деструкции молекулярной структуры. Последующий ярко выраженный экзотермический процесс (504-584 °С) сопровождается потерей 34 % массы и, вероятно, отражает стадию глубокого термоокислительного разложения органического остова [103, 106].

Таблица 2.7 – Краткая интерпретация процессов термического разложения фотосенса в окислительной атмосфере

Характеристика	Скорость нагрева, °С/мин		
	2,5	5	10
ТГ-ДТА			
Температура интенсивного разложения ($t_{\text{нир}}$), °С	-	-	395
Температура максимума первого экзоэффекта, °С	-	-	470
Температура максимума второго экзоэффекта, °С	-	-	550
ДСК			
t_{max} первого экзоэффекта, °С	459	473	488
Тепловой эффект, Дж/г	5566	4174	1490

Параллельные исследования методом ДСК на воздухе с тремя различными скоростями нагрева (2,5, 5, 10 °С/мин) подтвердили экзотермический характер термического разложения (рисунок 2.7.3). Максимальная температура анализа ограничена 500 °С, поскольку к этому моменту завершаются все значимые термические превращения. Как следует из данных таблицы 2.7, тепловые эффекты

процесса демонстрируют выраженную зависимость от скорости нагрева при сохранении общего профиля экзотермического разложения. Наблюдаемая кинетическая особенность подтверждает сложный многоступенчатый механизм термической деструкции исследуемого фотосенсибилизатора.

2.8. Термическое разложение тиосенса

Тиосенс: алюминий 2,9,16,23 – тетрааксис (фенилтио) -29 Н, 31 Н – хлорид фталоцианина. Структурная формула представлена на рисунке 2.8.1.

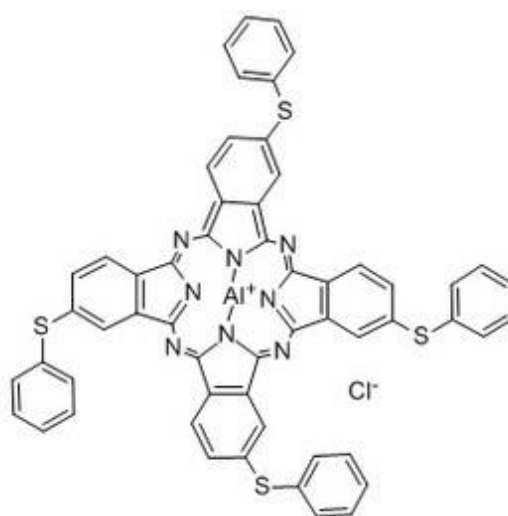


Рисунок 2.8.1 – Структурная формула тиосенса

Термическое разложение препарата тиосенс исследовали методом синхронного термического анализа (ТГ-ДТА) в атмосфере воздуха при скорости нагрева 10 °С/мин в интервале температур 20-700 °С, используя навеску массой 10 мг.

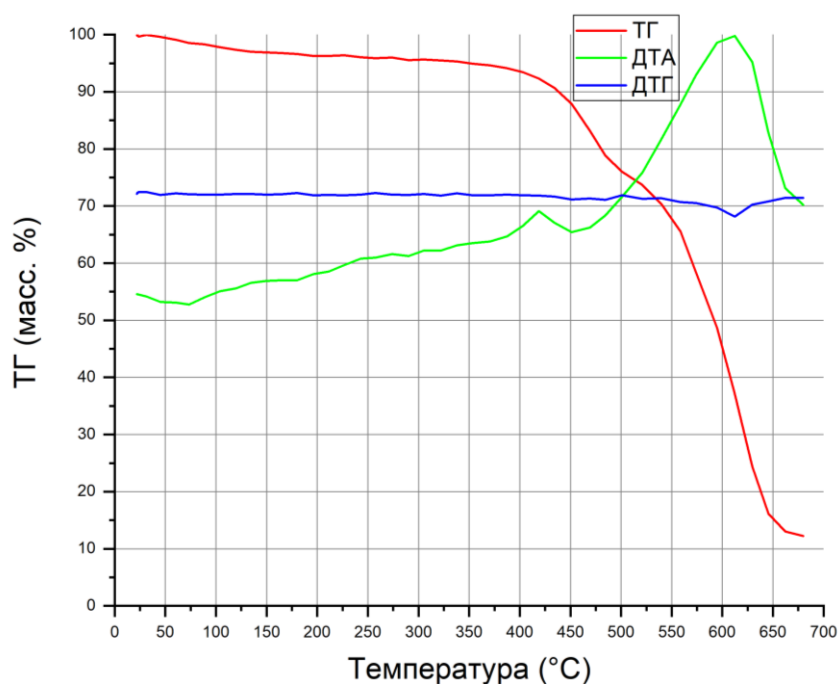


Рисунок 2.8.2 – Термограммы (ТГ-ДТА) тиосена. Условия: воздух, 10 °С/мин, 10 мг

Анализ термограммы, представленной на рисунке 2.8.2. демонстрирует исключительную термическую стабильность тиосенса. Первые признаки термического разложения с сопутствующим выделением тепла наблюдаются только при достижении температуры 370 °С (таблица 2.8.). На этом этапе фиксируется значительное уменьшение массы образца на 20 %, сопровождающееся выраженным экзотермическим эффектом на кривой ДТА.

Таблица 2.8 – Краткая интерпретация процессов термического разложения тиосенса в окислительной атмосфере

Характеристика	Скорость нагрева, °С/мин
	10
Температура начала интенсивного разложения ($t_{\text{нир}}$), °С	370
Температура максимума первого экзоэффекта, °С	415
Температура максимума второго экзоэффекта, °С	620

Температурный профиль, полученный в ходе исследования, показывает, что процесс воспламенения при температуре 415 °С обусловлен сгоранием газообразных продуктов первичного термического разложения. Термограммы четко фиксируют два последовательных экзотермических перехода: первичный процесс при температуре 390 °С (потеря массы 17 %); интенсивная потеря массы при температуре 520 °С, соответствующий температуре самовоспламенения, определенному на установке ОТП, суммарно приводит к потере 90 % от первоначальной массы образца. Остаточная фракция (около 10 %) представляет собой термостабильный оксид алюминия (Al_2O_3) [103].

Глава 3. Расчет кинетических параметров

Термическое разложение органических соединений в твердой фазе представляет собой сложный многоступенчатый процесс, где общая скорость превращения определяется набором параллельных и последовательных химических реакций. При математическом моделировании процесса термического разложения ключевое значение имеют кинетические параметры. Однако экспериментальное разделение отдельных стадий термического разложения представляет значительные трудности, что вынуждает исследователей использовать упрощенные модели. На практике часто используется одноступенчатое приближение первого порядка, которое, хотя и не отражает детального механизма, обеспечивает удовлетворительное согласование с экспериментальными данными. Для надежного определения кинетических характеристик требуется серия измерений при различных скоростях нагрева (не менее трех). В представленном исследовании для каждого соединения было проведено по меньшей мере три термоаналитических эксперимента.

Современная кинетическая обработка данных термического анализа основана на двух фундаментальных подходах:

- Метод Киссинджера (анализ температурных максимумов на кривых ДТА);
- Метод Озавы-Флинна-Уолла (анализ данных ТГ)

Более того, последний метод стандартизирован в российской нормативной документации (ГОСТ).

Следует отметить, что научное сообщество постоянно пересматривает и совершенствует методы кинетического анализа, отвергая подходы, которые не выдерживают критической проверки.

Для характеристики каждой стадии термического разложения используют метод Киссинджера, в основе которого лежит анализ температурных максимумов, полученных при разных скоростях нагрева. Ключевые кинетические параметры стадии – энергию активации (E_a), предэкспоненциальный множитель (A) и константу скорости реакции – рассчитывают с помощью модифицированного уравнения Аррениуса:

$$k(T) = A e^{(-E_a/RT)} \quad (2.1.)$$

где: $k(T)$ – скорость реакции; A – предэкспоненциальный коэффициент; E_a - энергия активации; R – универсальная газовая постоянная; T – абсолютная температура. Метод активно используется при определении кинетических параметров для сложных органических соединений, которые являются биологически активными, например для тритерпеноидных кислот – урсоловой (URS) и олеаноловой (OLE) в работе [96].

Графическое представление в координатах Аррениуса позволяет определить как энергию активации (по наклону прямой), так и предэкспоненциальный коэффициент (по точке пересечения с осью ординат).

Интегральный метод Одзавы-Флинна-Уолла использует зависимость энергии активации от степени превращения (α), что позволяет получить более подробную информацию о процессе. Метод так же широко описан в литературе, например для N-2,6-динитро-цианофенилгидразина в работе [97].

В рамках настоящей работы выполнен кинетический анализ первой стадии разложения семи соединений. Обработка экспериментальных данных проводилась в среде Microsoft Excel 2021 с применением метода линейной аппроксимации.

3.1. Расчет кинетических параметров для элсульфавирина натрия

Для препарата элсульфавирина натрия возможен расчет энергии активации с помощью двух доступных методов:

- по Киссинджеру ввиду того, что есть ярко выраженный экзотермический эффект;
- по методу Одзавы-Флинна-Уолла на основании анализа трех полученных термограмм при разных скоростях нагрева с помощью определения температур, соответствующих определенному проценту потери массы [104].

В таблице 3.1.1 даны расчетные данные, необходимые для расчета кинетических параметров по методу Киссинджера.

Таблица 3.1.1 – Экспериментальные и расчетные данные для определения энергии активации для элсульфавирина натрия по методу Киссинджера

ϕ , °C/мин	ϕ , °C /с	t_{\max} , °C	$1/T_{\max}$	$\ln(\phi/T_{\max}^2)$	k , с ⁻¹	$\ln k$
5	0,0833	311,0	0,00171	-15,225	0,00520015	-5,259
10	0,1667	317,0	0,00169	-14,552	0,00738793	-4,908
15	0,2500	328,0	0,00166	-14,183	0,01381054	-4,282

Первоначально значения скорости нагрева ϕ , выраженные в °C/мин, были преобразованы в °C/с. На основании температурных максимумов экзотермических процессов, зафиксированных при трех различных скоростях нагрева, были рассчитаны величины, обратные абсолютной температуре ($1/T_{\max}$). Далее для каждой скорости нагрева вычислялся параметр $\ln(\phi/T_{\max}^2)$. Полученные значения были подвергнуты статистической обработке в программе Excel с применением метода линейной регрессии. Результатом стало уравнение прямой, графически представленное на рисунке 3.1.1, отражающее зависимость $\ln(\phi/T_{\max}^2)$ от $1/T_{\max}$.

При обработке данных был определен тангенс угла наклона полученной линейной зависимости, абсолютное значение которого составило 20166. Учитывая, что данный параметр соответствует отношению энергии активации к универсальной газовой постоянной (E_a/R), было рассчитано численное значение энергии активации, и составило 167,7 кДж/моль (40,0 ккал/моль).

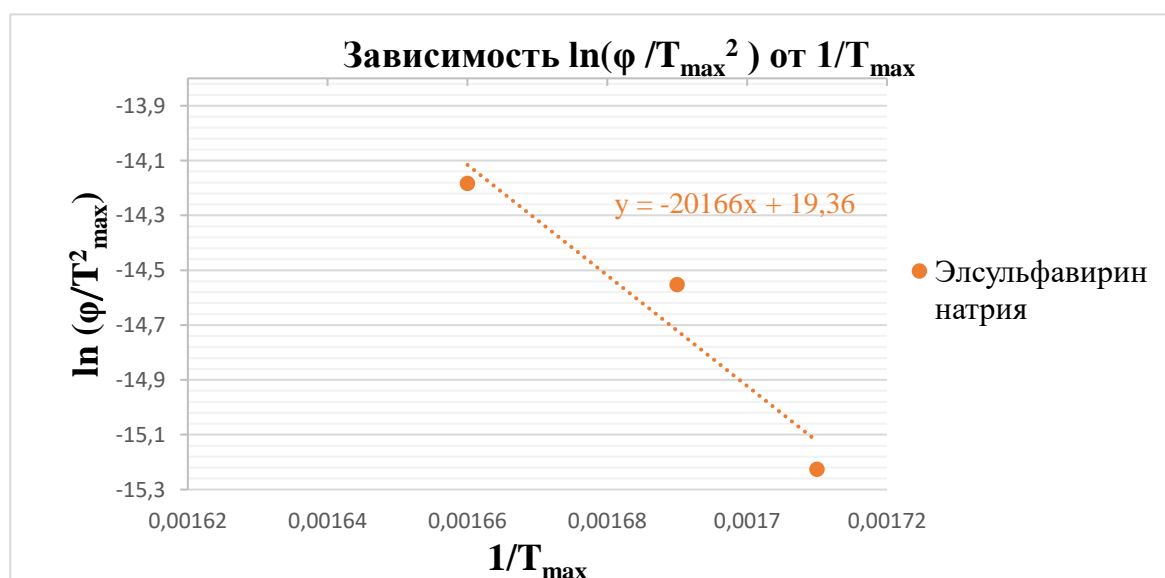


Рисунок 3.1.1 – Зависимость ($\ln(\phi/T_{\max}^2)$) от ($1/T_{\max}$) для элсульфавирина натрия методом линейной аппроксимации по методу Киссинджера

Для определения предэкспоненциального множителя в уравнении Аррениуса используется уравнение аппроксимирующей прямой, полученное методом линейной регрессии. В данном случае свободный член уравнения, равный 19,36, соответствует логарифмическому выражению $\ln \frac{AR}{E_a}$, откуда получаем $\log A$, равный 12,7. Исходя из расчетных данных выведено уравнение прямой с точки зрения $k(T)$: $k = 5,159 \cdot 10^{12} \cdot e^{-20166/T}$.

Для расчета параметров с помощью метода Озавы-Флинна-Уолла необходимо расшифровать имеющиеся термограммы, и определить степени потери массы, при которых будут браться соответствующие температуры для расчета. Для элсульфавирина брались степени потери массы 1, 2 и 3 % для каждой скорости нагрева. Экспериментальные значения приведены в таблице 3.1.2, исходя из определенных температур были рассчитаны десятичные логарифмы скорости нагрева ($\log(\varphi)$) и обратная температура ($\frac{1}{T}$). Зная эти параметры построены зависимости для каждой скорости нагрева, рисунок 3.1.2. Из полученных прямых найдены тангенсы угла наклона, равные по модулю $(E_a \cdot b)/R$.

Таблица 3.1.2 – Экспериментальные и расчетные данные для определения энергии активации для элсульфавирина натрия по методу Озавы-Флинна-Уолла

φ , °C/мин	$\log(\varphi)$	Δm , %	$1/T$		
			$\varphi = 5$	$\varphi = 10$	$\varphi = 15$
5	0,699	1 %	0,00187	0,00186	0,00182
10	1,000	2 %	0,00184	0,00183	0,00181
15	1,176	3 %	0,00181	0,00180	0,00178

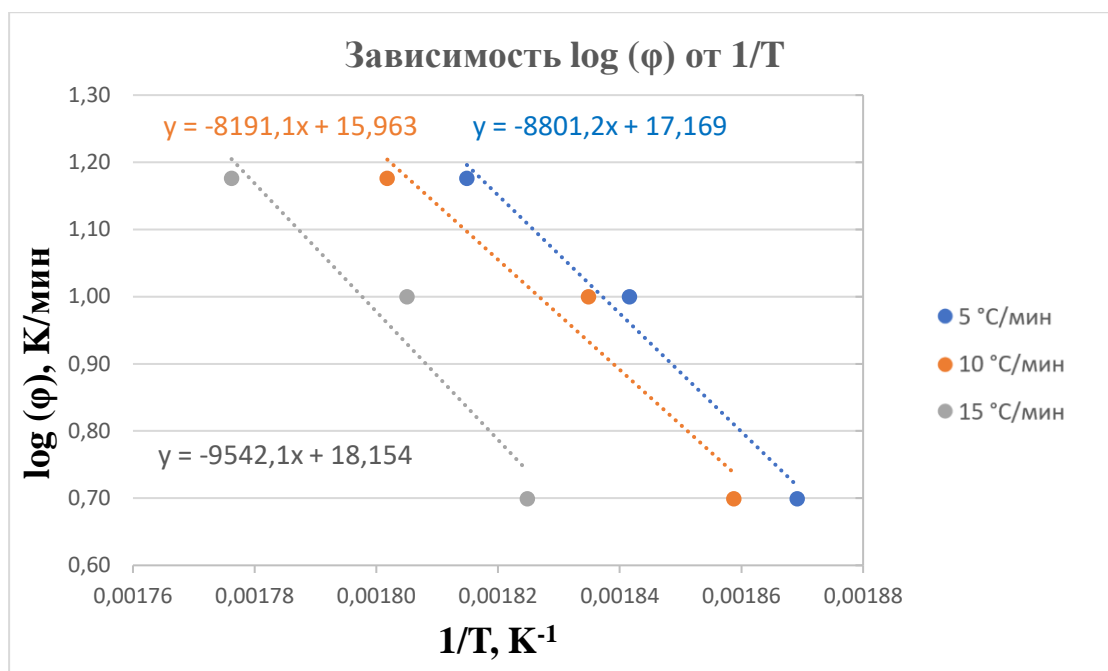


Рисунок 3.1.2 – Зависимость $(\ln(\varphi/T_{\max}^2))$ от $(1/T_{\max})$ для элсульфавирина натрия методом линейной аппроксимации по методу Озавы-Флина-Уолла

Значение энергии активации, рассчитанное по этому методу, составило 160,9 кДж/моль (38,4 ккал/моль) [104].

3.2. Расчет кинетических параметров для маритупирдина

Для маритупирдина параметры кинетики были рассчитаны с помощью метода Озавы-Флина-Уолла, базирующийся на определении температур при определенных степенях потери массы с учетом разных скоростей нагрева. Метод расчета по Киссинджеру здесь не применим, так как по кривым ТГ-ДТА отсутствует явный экзотермический эффект.

Данные для расчета по Озаве-Флинну-Уоллу представлены в таблице 3.2., взятые исходя из анализа термограмм, представленных на рисунке 2.2.2. Для построения прямых по методу линейной аппроксимации были взяты степени потери массы 2, 4, 6% соответственно [111].

Таблица 3.2 – Экспериментальные и расчетные данные для определения энергии активации для мартупирдина по методу Озавы-Флинна-Уолла

φ , °C/мин	$\log(\varphi)$	Δm , %	$1/T$		
			$\varphi = 5$	$\varphi = 7,5$	$\varphi = 10$
5	0,698970	2 %	0,00201	0,00199	0,00189
7,5	0,875061	4 %	0,00195	0,00191	0,00184
10	1,000000	6 %	0,00191	0,00188	0,00181

Для рассчитанных линий необходимо определить угловые коэффициенты, которые по абсолютной величине соответствуют формуле $(E_a \cdot b)/R$. Используя известные величины универсальной газовой постоянной (R , кДж / (К · моль)) и параметра b – производной из аппроксимации Дойля (в вычислениях принимаем $b = 0,457$), вычисляем энергию активации сначала для каждого температурного режима в отдельности, а затем вычисляем среднее значение, которое и будет являться искомой величиной энергии активации. Вычисленные кривые представлены на рисунке 3.2.

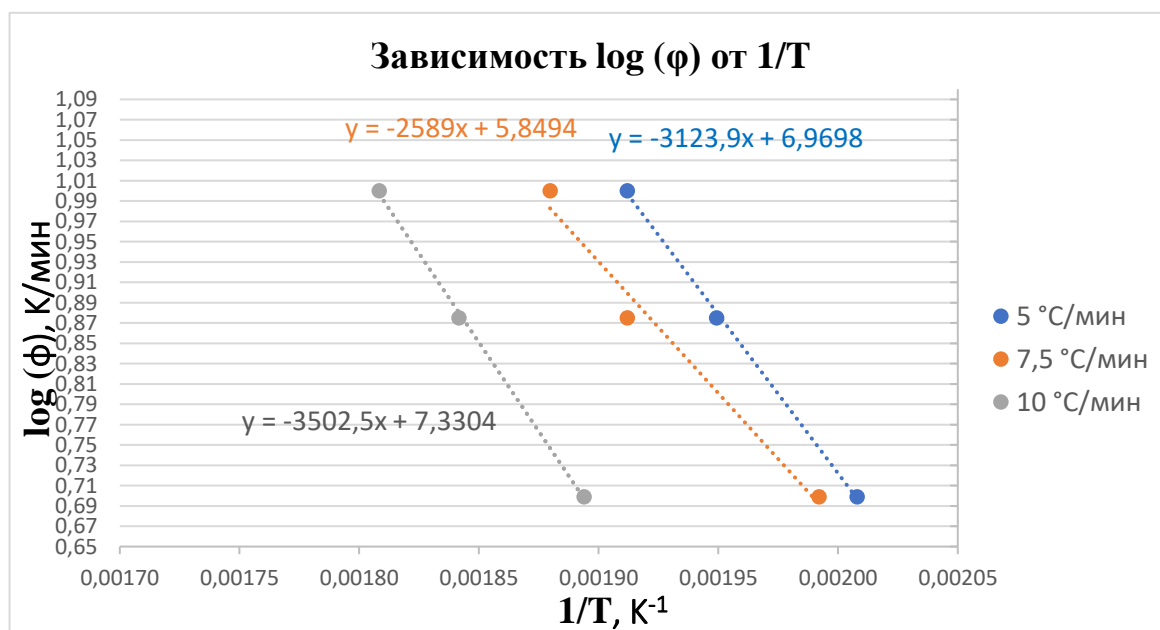


Рисунок 3.2 – Зависимость ($\log(\varphi)$) от ($1/T$) для мартупирдина методом линейной аппроксимации по методу Озавы-Флина-Уолла

Исходя из анализа термограмм начальной стадией термического разложения препарата является отрыв группы HCl от молекулы, следовательно значение энергии активации для маритупирдина для данного процесса составило 55,9 кДж/моль (13,4 ккал/моль) [111].

3.3. Расчет кинетических параметров для образца H027-4289

Для препарата H027-4289 возможен расчет кинетических параметров двумя методами, в том числе по Киссинджеру ввиду наличия четко выраженного экзотермического пика. Данные для расчета представлены в таблице 3.3.1, и были взяты из анализа термограмм, представленных на рисунке 2.3.2.

Таблица 3.3.1 – Экспериментальные и расчетные данные для определения энергии активации для образца H027-4289 по методу Киссинджера

ϕ , °C/мин	ϕ , °C /с	t_{\max} , °C	$1/T_{\max}$	$\ln(\phi/T_{\max}^2)$	k , с ⁻¹	$\ln k$
5	0,0833	251,0	0,00191	-15,008	0,00009974	-9,213
7,5	0,1667	260,0	0,00188	-14,349	0,00019102	-8,563
10	0,2500	263,0	0,00187	-13,955	0,00023607	-8,351

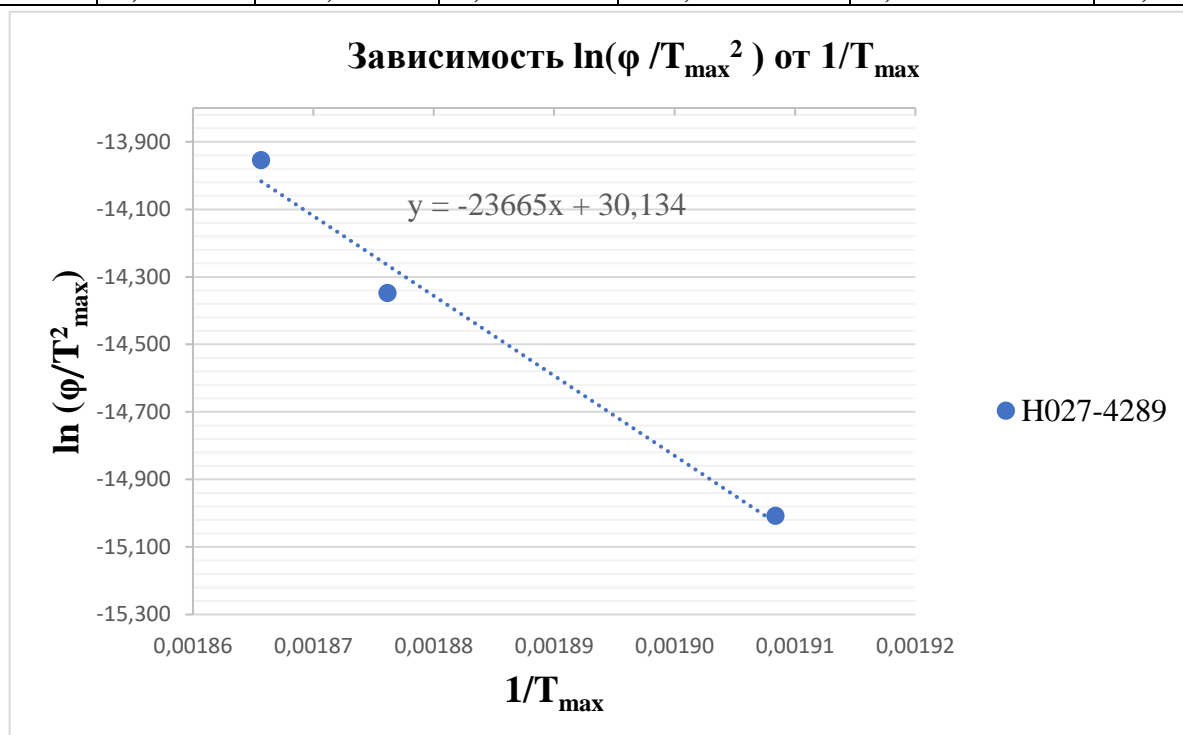


Рисунок 3.3.1 – Зависимость ($\ln(\phi/T_{\max}^2)$) от ($1/T_{\max}$) для образца H027-4289 линейной аппроксимации по методу Киссинджера

При обработке данных был определен тангенс угла наклона полученной линейной зависимости, абсолютное значение которого составило 23665. Учитывая,

что данный параметр соответствует отношению энергии активации к универсальной газовой постоянной (E_a/R), было рассчитано численное значение энергии активации, которое составило 196,8 кДж/моль (46,9 ккал/моль). Для определения предэкспоненциального множителя в уравнении Аррениуса было использовано уравнение аппроксимирующей прямой, полученное методом линейной регрессии. В данном случае свободный член уравнения, равный 30,134, соответствует логарифмическому выражению $\ln \frac{AR}{E_a}$, откуда было получено значение $\log A$, равное 12,8. Исходя из расчетных данных выведено уравнение прямой с точки зрения $k(T)$: $k = 6,054 \cdot 10^{12} \cdot e^{-23665/T}$.

Для расчета параметров с помощью метода Озавы-Флинна-Уолла необходимо расшифровать имеющиеся термограммы, и определить степени потери массы, при которых будут браться соответствующие температуры для расчета. Для образца Н027-4289 брались степени потери массы 2,5; 5 и 7 % для каждой скорости нагрева. Экспериментальные значения для образца приведены в таблице 3.3.2, исходя из определенных температур были рассчитаны десятичные логарифмы скорости нагрева ($\log(\phi)$) и обратная температура ($\frac{1}{T}$). Зная эти параметры построены зависимости для каждой скорости нагрева, рисунок 3.3.2. Из полученных прямых найдены тангенсы угла наклона, равные по модулю $(E_a \cdot b)/R$.
Таблица 3.3.2 – Экспериментальные и расчетные данные для определения энергии активации для образца Н027-4289 по методу Озавы-Флинна-Уолла

ϕ , °C/мин	$\log(\phi)$	Δm , %	$1/T$		
			$\phi = 5$	$\phi = 10$	$\phi = 15$
5	0,698970	2,5 %	0,00203	0,00198	0,00189
10	1,000000	5,0 %	0,00199	0,00196	0,00187
15	1,176091	7,5 %	0,00198	0,00195	0,00185

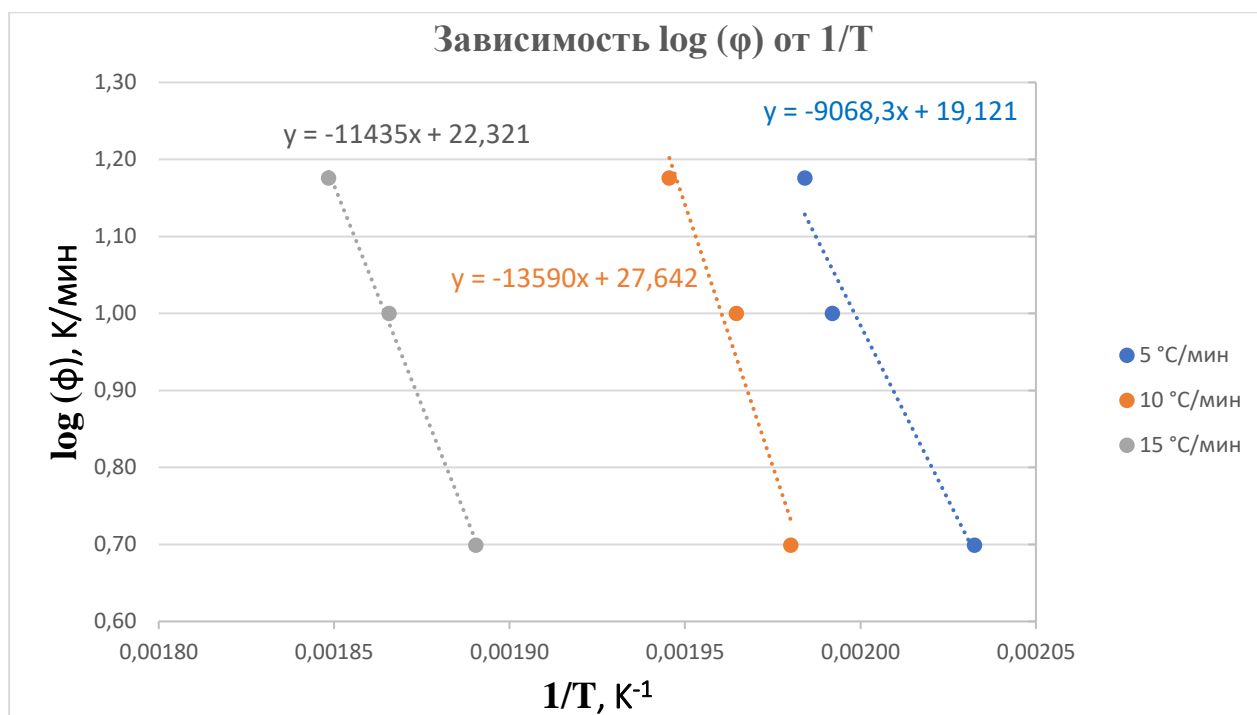


Рисунок 3.3.2. Зависимость ($\log(\phi)$) от ($1/T$) для H027-4289 методом линейной аппроксимации по методу Озавы-Флина-Уолла.

Таким образом, значение энергии активации по данному методу для H027-4289 составило 206,8 кДж/моль (49,4 ккал/моль) [104, 112].

3.4. Расчет кинетических параметров для равидасвира

В результате анализа полученных термограмм для образца равидасвир (рисунок 2.4.2) не было обнаружено ярко выраженных экзотермических пиков, в связи с чем расчёт его кинетических параметров проводили по методике Озавы-Флинна-Уолла. Для этого определены степени потери массы при начале интенсивного разложения, при которых использовались соответствующие температуры для расчета, значения составили 2, 4, 6 % соответственно при каждой скорости нагрева. Значения для приведены в таблице 3.4, исходя из определенных температур были рассчитаны десятичные логарифмы скорости нагрева ($\log(\phi)$) и обратная температура ($\frac{1}{T}$). Зная эти параметры построены зависимости для каждой скорости нагрева, рисунок 3.4. Из полученных прямых найдены тангенсы угла наклона, равные по модулю $(E_a \cdot b)/R$.

Таблица 3.4 – Экспериментальные и расчетные данные для определения энергии активации для образца равидасвир дигидрохлорид по методу Озавы-Флинна-Уолла

Φ , °C/мин	$\log(\Phi)$	Δm , %	$1/T$			
			$\Phi = 5$	$\Phi = 7,5$	$\Phi = 10$	$\Phi = 15$
5	0,698970	2 %	0,00205	0,00200	0,00191	0,00188
7,5	0,875061	4 %	0,00201	0,00197	0,00187	0,00184
10	1,000000	6 %	0,00198	0,00192	0,00183	0,00182
15	1,176091	-				

На основании анализа термограмм можно предположить, что начальный этап потери массы у равидасвира представляет собой отрыв дигидрохлорида от молекулы; следовательно, энергия активации была рассчитана именно для этого процесса и составила 76,4 кДж/моль (18,3 ккал/моль) [110].

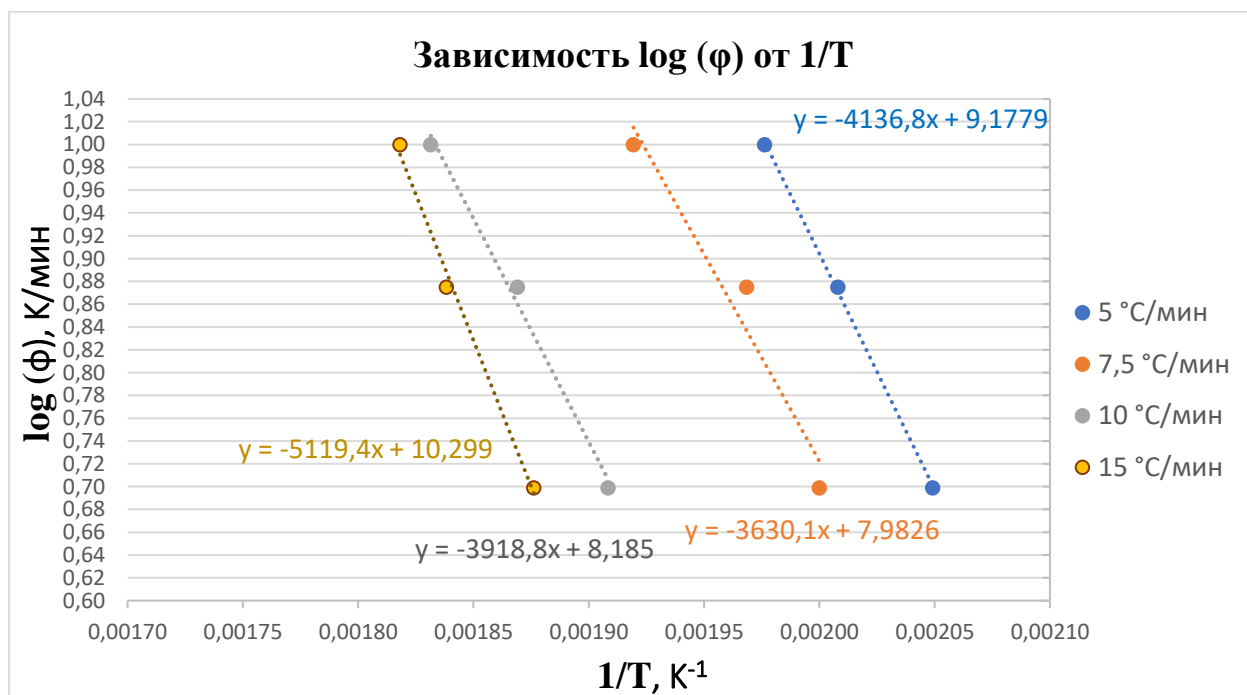


Рисунок 3.4 – Зависимость ($\log(\Phi)$) от ($1/T$) для равидасвира дигидрохлорида методом линейной аппроксимации по методу Озавы-Флина-Уолла

3.5. Расчет кинетических параметров для умифеновира

При определении кинетических параметров для умифеновира за основу был взят метод Озавы-Флинна-Уолла ввиду того, что при анализе термограмм (рисунок 2.5.2) на кривой ДТА отсутствует экзотермический эффект. При этом четко выражена двухступенчатая потеря массы: первый скачок предположительно связан с отрывом группы гидрохлорида от молекулы действующего вещества, второй с началом $t_{\text{нир}}$. В данном разделе были рассмотрены кинетические параметры для обоих из этапов потери массы.

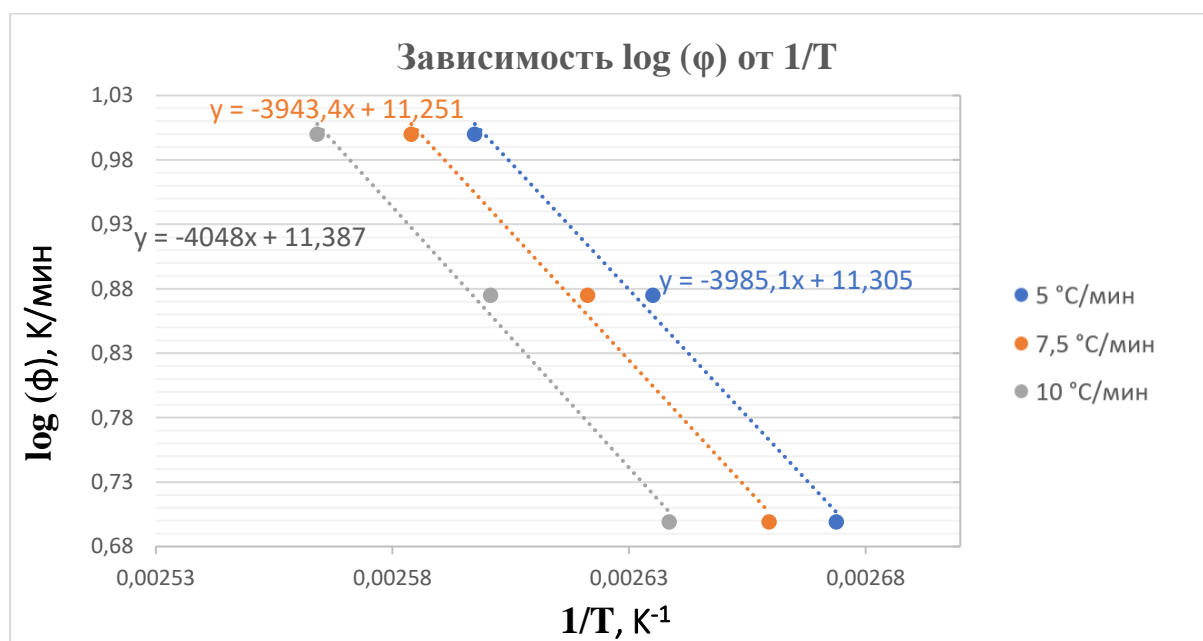


Рисунок 3.5.1 – Зависимость ($\log(\phi)$) от ($1/T$) для умифеновира гидрохлорида методом линейной аппроксимации по методу Озавы-Флина-Уолла для первого этапа потери массы.

Для первого этапа потери массы были взяты 0,5, 1, 1,5% убыли массы, для каждого из которых определена соответствующая температура. Далее был произведен расчет десятичного логарифма скоростей нагрева ($\log(\phi)$) и обратная температура ($\frac{1}{T}$), значения приведены в таблице 3.5.1. Зная эти параметры построены зависимости для каждой скорости нагрева, рисунок 3.5.1. Из полученных прямых найдены тангенсы угла наклона, равные по модулю $(E_a \cdot b)/R$.

Таблица 3.5.1 – Экспериментальные и расчетные данные для определения энергии активации для образца умифеновира гидрохлорида для первого этапа потери массы по методу Озавы-Флинна-Уолла

φ , °C/мин	$\log(\varphi)$	Δm , %	$1/T$		
			$\varphi = 5$	$\varphi = 7,5$	$\varphi = 10$
5	0,699	0,5 %	0,00267	0,00266	0,00264
7,5	0,875	1,0 %	0,00264	0,00262	0,00260
10	1	1,5 %	0,00260	0,00258	0,00256

Значение энергии активации для первого этапа потери массы (отрыв гидрохлорида) составило 72,7 кДж/моль (17,36 ккал/моль).

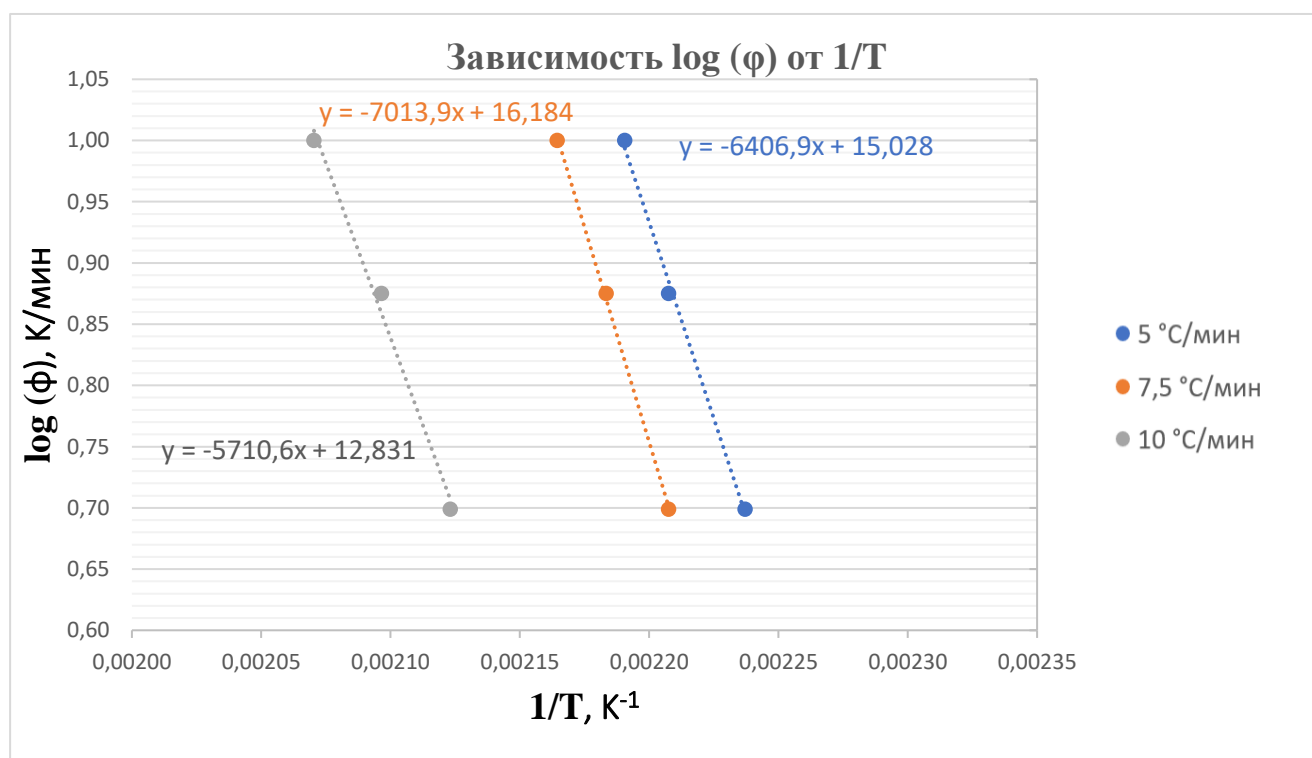


Рисунок 3.5.2 – Зависимость ($\log(\varphi)$) от ($1/T$) для умифеновира гидрохлорида методом линейной аппроксимации по методу Озавы-Флина-Уолла для второго этапа потери массы

Второй этап потери массы связан с разложением органической части молекулы. Для него расчетные и экспериментальные данные приведены в таблице

3.5.2, на основании который построен график зависимости (рисунок 3.5.2). Были взяты 3, 7 и 10 % убыли массы.

Таблица 3.5.2– Экспериментальные и расчетные данные для определения энергии активации для образца умифеновира гидрохлорида для второго этапа потери массы по методу Озавы-Флинна-Уолла

φ , °C/мин	$\log(\varphi)$	Δm , %	$1/T$		
			$\varphi = 5$	$\varphi = 7,5$	$\varphi = 10$
5	0,699	3 %	0,00224	0,00221	0,00212
7,5	0,875	7 %	0,00221	0,00218	0,00210
10,0	1,000	10 %	0,00219	0,00216	0,00207

Значение энергии активации для второго пика – начала интенсивного термического разложения оставшейся органической части молекулы составляет 27,73 ккал/моль или 116,10 кДж/моль.

3.6. Расчет кинетических параметров для терафталата

Оценка кинетических параметров терафталата проводилась с применением метода Киссинджера. Исходные данные для анализа, полученные из дифференциальной сканирующей калориметрии (рисунок 2.6.3), систематизированы в таблице 3.6.

Таблица 3.6 – Данные, необходимые для определения кинетических параметров термического разложения терафталата

ϕ , °C/мин	ϕ , K/с	T_{\max} , K	$1/T_{\max}$, K ⁻¹	$\ln(\phi/T_{\max}^2)$
2,5	0,0417	692	0,00145	-16,257
5	0,0833	709	0,00141	-15,613
10	0,1667	731	0,00137	-14,981
15	0,2500	740	0,00135	-14,600

Анализ данных проведён с использованием табличного редактора Microsoft Excel 2021, где была построена корреляционная связь между натуральным логарифмом отношения скорости нагрева к квадрату температуры пика и обратной величиной температурного максимума. с использованием метода линейной аппроксимации, рисунок 3.6.

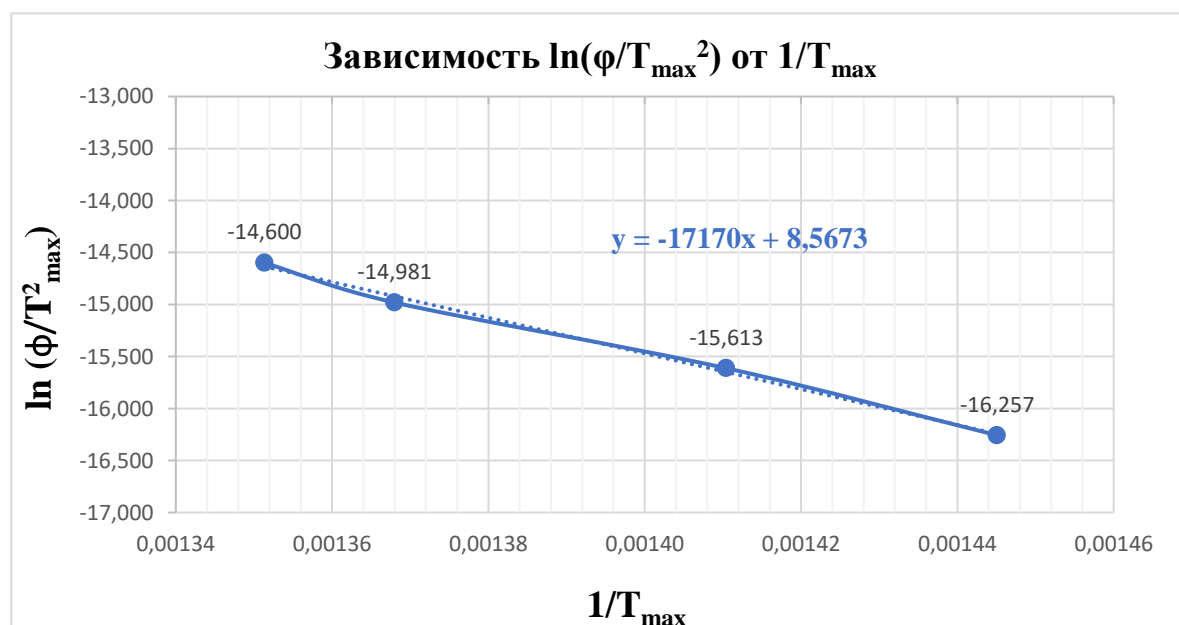


Рисунок 3.6 – Зависимость ($\ln(\phi/T_{\max}^2)$) от ($1/T_{\max}$) для терафталата с помощью линейной аппроксимации по методу Киссинджера

Значение тангенса угла наклона прямой равно по модулю 17170 и соответствует выражению E_a/R . Зная известную величину универсальной газовой постоянной R , можем найти значение энергии активации E_a , оно составляет 142,8 кДж/моль (34,1 ккал/моль).

Значение свободного члена в уравнении равно 8,5673, что связано с выражением $\ln(A \cdot R/E_a)$. С помощью значений энергии активации и свободного члена можем найти значение предэкспоненциального множителя $A = 0,903 \cdot 10^8$, затем его десятичный логарифм $\lg A = 7,96 \text{ с}^{-1}$

Благодаря полученным данным итоговое уравнение для константы скорости от температуры принимает вид: $k = 0,903 \cdot 10^8 \cdot e^{\frac{-17170}{T}}$ [103, 105].

3.7. Расчет кинетических параметров для фотосенса

Для лекарства фотосенс кинетические параметры были определены по методу Киссинджера. Исходя из анализа ДСК кривых, представленных на рисунке 2.7.3, составленные данные для расчета кинетики, таблица 3.7.

Таблица 3.7 – Данные, необходимые для определения кинетических параметров термического разложения фотосенс

φ , °C/мин	φ , K/с	T_{\max} , K	$1/T_{\max}$, K ⁻¹	$\ln(\varphi/T_{\max}^2)$
2,5	0,0417	732	0,00137	-16,369
5	0,0833	746	0,00134	-15,715
10	0,1667	761	0,001313	-14,062

Анализ данных проведён с использованием табличного редактора Microsoft Excel 2021, где была построена корреляционная связь между натуральным логарифмом отношения скорости нагрева к квадрату температуры пика и обратной величиной температурного максимума. с использованием метода линейной аппроксимации, рисунок 3.7.

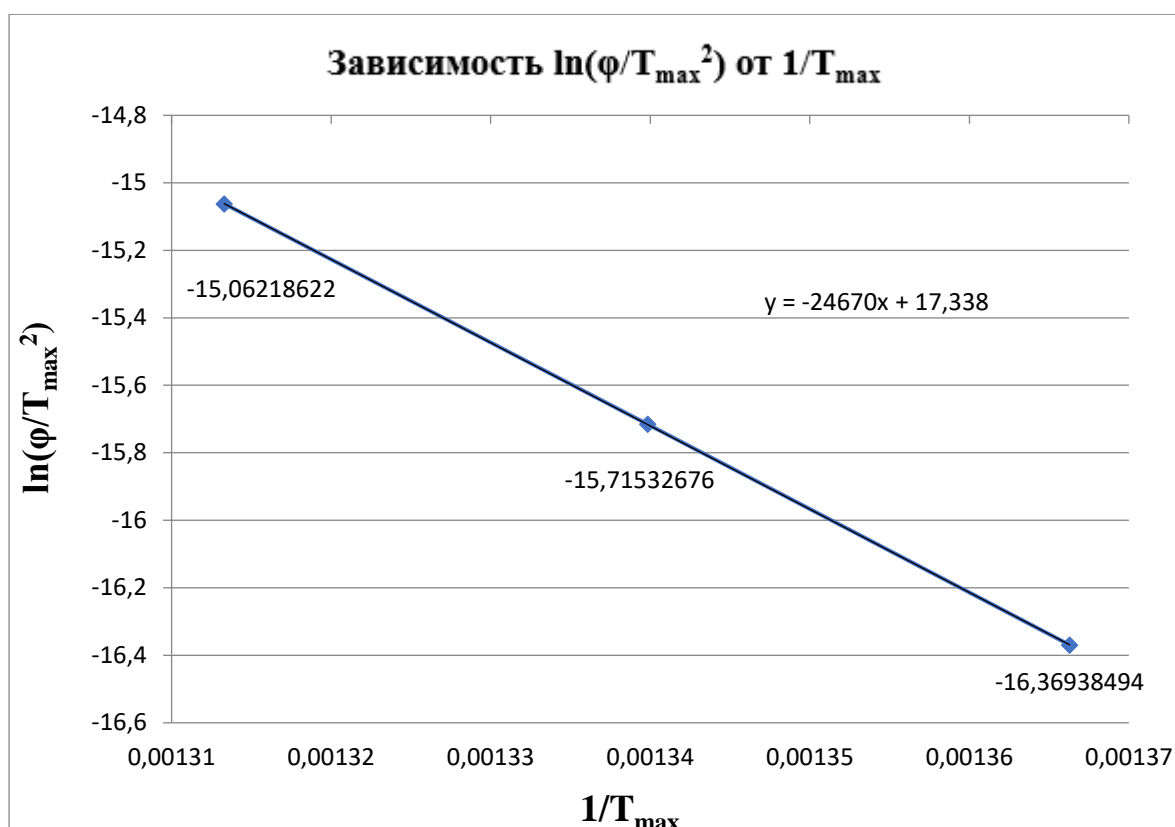


Рисунок 3.7 – Зависимость ($\ln(\phi/T_{\max}^2)$) от ($1/T_{\max}$) для фотосенса с помощью линейной аппроксимации по методу Киссинджера

По результатам линейной аппроксимации точек выясняем значение модуля тангенса угла наклона кривой, составивший 24670, что соответствует выражению E_a/R . Применяя известную величину универсальной газовой постоянной R , можем найти значение энергии активации исследуемого процесса, она составляет 205,1 кДж/моль (49,0 ккал/моль).

Значение свободного члена в уравнении равно 17,338, что математически связано с выражением $\ln(A \cdot R/E_a)$. Комбинируя полученное значение энергии активации с указанным коэффициентом, удалось вычислить предэкспоненциальный коэффициент Аррениуса: $A = 0,8355 \cdot 10^7 \text{ с}^{-1}$, затем его десятичный логарифм $\lg A = 9,9 \text{ с}^{-1}$.

Благодаря полученным данным итоговое уравнение для константы скорости от температуры принимает вид: $k = 0,836 \cdot 10^{10} \cdot e^{\frac{-24670}{T}}$ [103, 106].

3.8. Сводная таблица кинетических параметров для исследуемых образцов

Таблица 3.8 – Сводная таблица кинетических параметров для исследуемых образцов

Название образца	Энергия активации E_a , кДж/моль (ккал/моль)		$\lg A$, c^{-1}	Уравнение константы скорости
	По Озава-Флинну-Уоллу	По Киссинджеру		
Элсульфавирин натрия	160,9 (38,4)	167,7 (40,0)	12,7	$k = 5,159 \cdot 10^{12} \cdot e^{-20166/T}$
Маритупирдин	55,9 (13,4)	-	-	-
Образец Н027-4289	206,8 (49,4)	196,8 (46,9)	12,8	$k = 6,054 \cdot 10^{12} \cdot e^{-23665/T}$
Равидасвир	76,4 (18,3)	-	-	-
Умифеновир (первый этап)	72,7 (17,4)	-	-	-
Умифеновир (второй этап)	116,1 (27,7)	-	-	-
Терафтал	-	142,8 (34,1)	7,9	$k = 0,903 \cdot 10^8 \cdot e^{-17170/T}$
Фотосенс	-	205,1 (49,0)	9,9	$k = 0,836 \cdot 10^{10} \cdot e^{-24760/T}$

В таблице 3.8 даны кинетические характеристики всех исследуемых соединений. Для веществ, термическое разложение которых показало экзотермический характер разложения, энергия активация рассчитана по методу Киссинджера и определены такие параметры, как $\lg A$ и уравнение константы скорости. Для всех остальных соединений кинетика была рассчитана по методу Озава-Флинна-Уолла.

3.9. Изучение механизма разложения исследуемых препаратов на начальном этапе термолиза

Для изучения механизма термолиза на начальном этапе разложения веществ при нагревании использовался метод инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье. Для получения термообработанных образцов использовали установку ОТП, описанную в ГОСТ 12.1.044 [88; 98]. Температуру

термообработки образцов определяли с использованием полученных термограмм, описанных в Главе 2, устанавливали температуру на приборе ОТП на 15 ± 5 °C выше температуры $t_{\text{нир}}$, и нагревали до получения образцов с определенным процентом потери массы. Протоколы условий термообработки исследуемых образцов приведены в Приложении 2. Продукты термообработки были переданы на анализ с помощью ИК-спектрометра.

Проведенный сравнительный анализ ИК-спектров исходного элсульфавирина натрия и продуктов его термического разложения демонстрирует выраженные изменения в области характеристических поглощений азотсодержащих фрагментов. Особый интерес представляют трансформации полос при 1286 см^{-1} и 1255 см^{-1} , соответствующих валентным колебаниям связей $[-\text{C}-\text{N}-]$ в различных структурных окружениях. Наблюдаемое снижение интенсивности сигнала при 1286 см^{-1} , характерного для вторичных ароматических аминов, сопровождается модификацией полосы поглощения при 1255 см^{-1} , относящейся к амидной группе $-\text{CNH}$. Эти спектроскопические изменения однозначно указывают на термически индуцированный разрыв связи $[-\text{C}-\text{N}-]$ в составе ацетамидного фрагмента молекулы, что наглядно иллюстрируется на рисунке 3.9.1. Полученные данные позволяют сделать вывод о ключевой роли разрушения амидной группы в процессах термической деградации элсульфавирина натрия, что согласуется с общепринятыми представлениями о термостабильности подобных структур.

В ходе детального анализа инфракрасных спектров соединения H027-4289 и продуктов его термического разложения, проведенного методом Фурье-ИК-спектроскопии, были зафиксированы значительные изменения в структуре молекулы, коррелирующие с потерей массы образца. По мере прогрессирующей термической деградации наблюдалось последовательное исчезновение ключевых характеристических полос поглощения, что свидетельствует о глубоких

структурных преобразованиях. В частности, полностью исчезла интенсивная полоса при 1279 см^{-1} , соответствующая валентным колебаниям сложноэфирной группы $[\text{R-C(O)-O-R}']$, что является неоспоримым доказательством разрушения эфирного фрагмента молекулы. Параллельно с этим было зарегистрировано исчезновение сигнала при 1170 см^{-1} , характерного для колебаний связи $[-\text{C-N-}]$ в алифатических вторичных аминах. Эти спектроскопические изменения однозначно указывают на разрыв химической связи $[-\text{C-N-}]$ в процессе термического разложения. Полученные данные визуализированы на рисунке 3.9.2 [104].

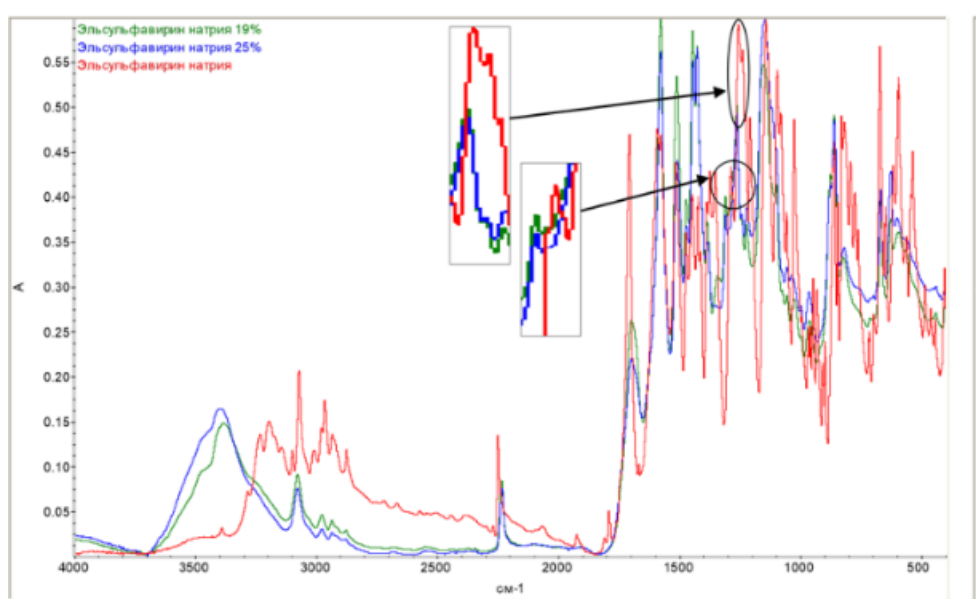


Рисунок 3.9.1 – Объединенные ИК-спектры продуктов термообработки эльсульфавирина натрия, потери массы 0; 19; 25 %

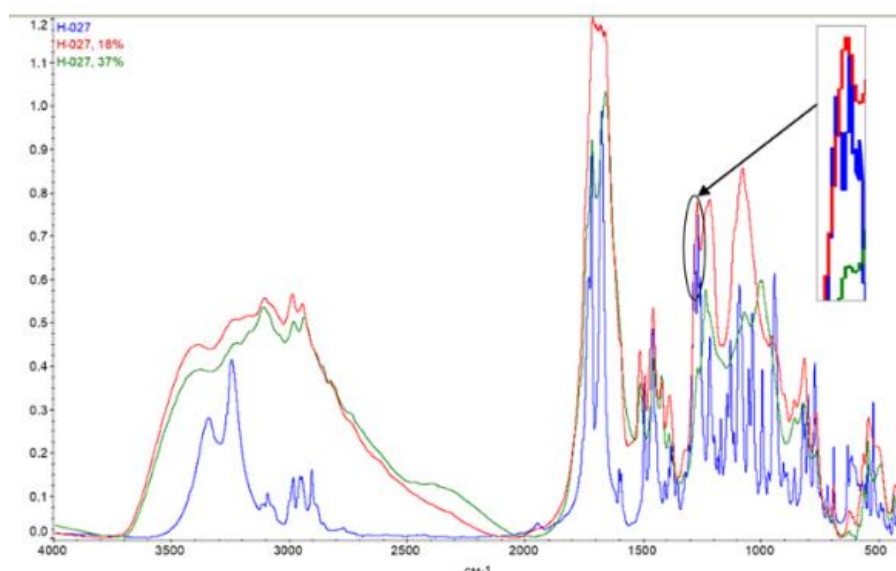


Рисунок 3.9.2 – Объединенные ИК-спектры продуктов термообработки H027-4289, потери массы 0; 18; 37 %

Проведенный сравнительный анализ Фурье-ИК спектров соединений терафтал (рисунок 3.9.3) и фотосенса (рисунок 3.9.4) после термической обработки выявил ряд закономерностей в их поведении при повышенных температурах. Для препарата терафтал были получены образцы с процентом потери массы 26,6; 28,8; 36,6; 41,5 % соответственно. Для фотосенса получили 5 термообработанных образцов со степенью потери массы 10,1; 15,7; 16,8; 22,1; 30,6 % масс. соответственно. Как видно из представленных данных, оба соединения демонстрируют схожую картину термической деструкции, что особенно ярко проявляется в изменении характеристических полос поглощения [103, 105].

Наиболее показательным изменением в спектрах обоих соединений стало существенное ослабление интенсивности сигнала в области 1309 см^{-1} . Эта полоса соответствует валентным колебаниям углерод-азотной связи в изоиндольных фрагментах молекулярной структуры. Важно отметить, что степень уменьшения интенсивности данной полосы прямо коррелирует с температурой обработки и степенью термического разложения образцов.

Особый интерес представляет тот факт, что в образцах, подвергшихся наиболее длительной термической обработке, наблюдается практически полное исчезновение указанной полосы поглощения. Это явление однозначно свидетельствует о разрушении углерод-азотных связей в изоиндольных

фрагментах молекулы. Полученные спектроскопические данные позволяют утверждать, что именно разрыв этих связей является первичным этапом термической деградации исследуемых соединений.

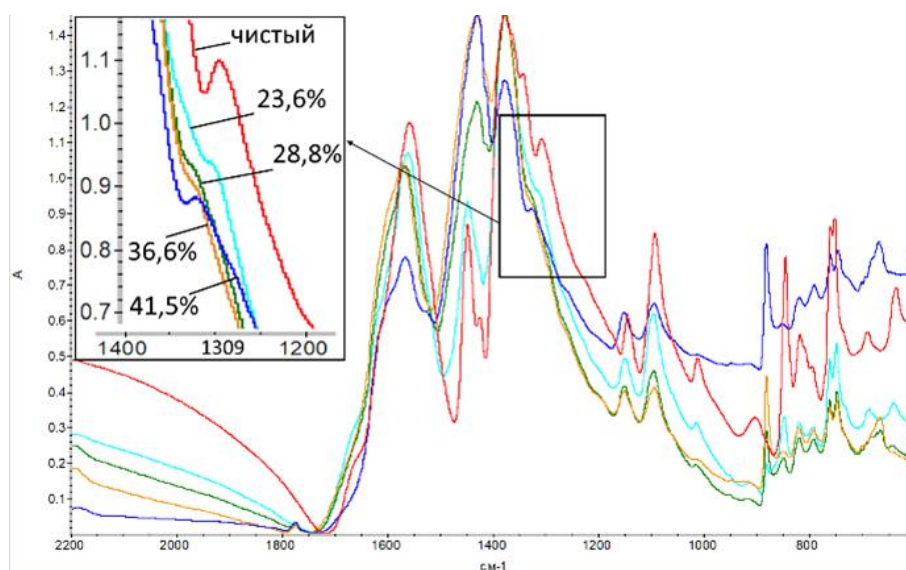


Рисунок 3.9.3 – Объединенные ИК-спектры продуктов термообработки терефталата, потери массы 0; 23,6; 28,8; 36,6; 41,5 %

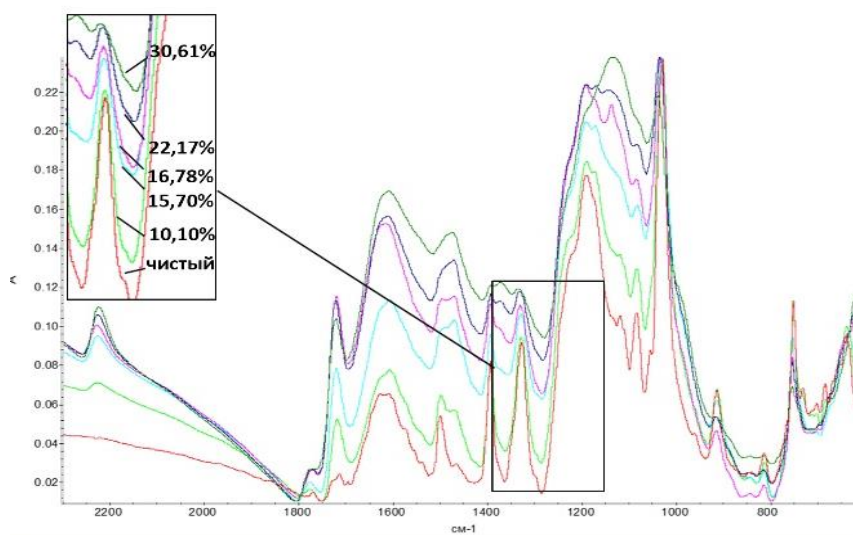


Рисунок 3.9.4 – Объединенные ИК-спектры продуктов термообработки фотосенса, потери массы 0; 10,1; 15,7; 16,8; 22,2; 30,6 %

Проведенный анализ инфракрасных спектров образцов умифеновира гидрохлорида, подвергнутых термообработке в различных условиях, позволил выявить ключевые закономерности термического разложения данного соединения. Для исследования были получены образцы с тремя степенями термического

разложения: 5 %, 24 % и 34,5 % потери массы, полученные при нагреве на установке ОТП в течение 20, 30 и 60 минут соответственно.

На рисунке 3.9.5 даны объединенные ИК-спектры чистого и термообработанного умифеновира с потерей массы 5 % масс. Предположительно, в эту область потери массы входит удаление группы HCl , так как при термообработке на ОТП вещество плавилось, наблюдали выделение белых паров у образца и изменение цвета с белого на желтый, после чего вещество переставало растворяться в воде. При этом, как видно из рисунка 3.9.5, все полосы поглощения образцов полностью совпадают, следовательно метод ИК-спектроскопии не применим для подтверждения отрыва гидрохлорида. Это может быть связано как с отсутствием материалов в литературе для солеобразующих фрагментов, так и с возможным наложением других сигналов в соответствующей спектральной области.

Сравнительный анализ ИК-спектров с более существенными степенями потери массы 24 и 34,5 % масс. соответственно (рисунок 3.9.6) показал существенные изменения в характеристических полосах поглощения. Наиболее выраженные трансформации наблюдались в области валентных колебаний функциональных групп молекулы: было зафиксировано постепенное ослабление и последующее полное исчезновение полосы при 1256 см^{-1} , соответствующей колебаниям $[-\text{C}-\text{O}-]$ связи эфирной группы. Этот процесс сопровождался уменьшением интенсивности карбонильной полосы $[-\text{C}=\text{O}-]$ при 1678 см^{-1} , хотя полного исчезновения полосы поглощения карбонильной группы не наблюдалось даже при максимальной степени разложения 34,5 % масс.

Особый интерес представляет динамика изменения полосы поглощения при 653 см^{-1} , характерной для колебаний $[-\text{C}-\text{S}-]$ связи. Данный сигнал полностью исчезал уже при 24 % потери массы, что свидетельствует о первичном разрыве именно этой "мостиковой" связи в процессе термического разложения. Аналогичная, но более медленная деградация наблюдалась для полос, соответствующих колебаниям $[-\text{C}-\text{N}-]$ связей: при 1326 см^{-1} (индольный фрагмент)

и 1232 см^{-1} (алифатические амины), которые полностью исчезали только при степени разложения 34,5 %.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о последовательном характере термического разложения умифеновира гидрохлорида, начинающегося с разрыва $[-C-S-]$ связи, за которым следует расщепление других функциональных частей молекулы [113].

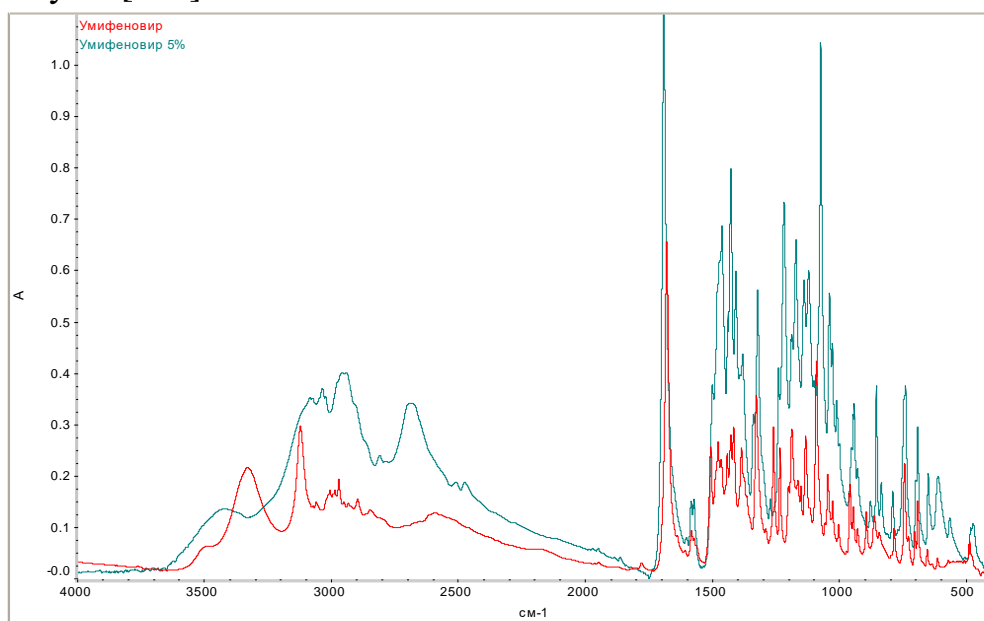


Рисунок 3.9.5— Объединенные ИК-спектры продукта термообработки умифеновира со степенью потери массы 5 % масс. и чистого образца

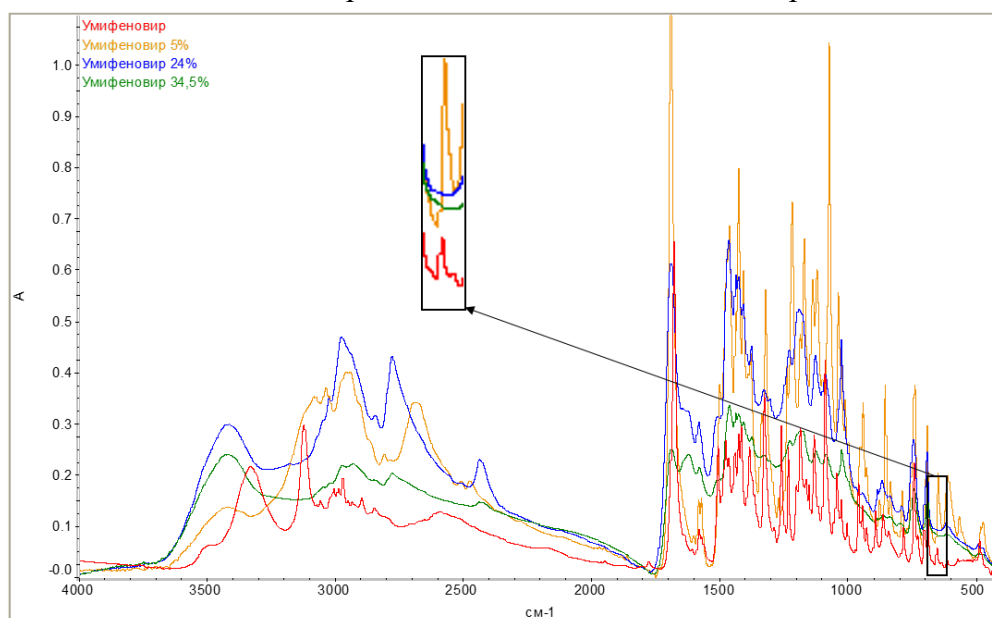


Рисунок 3.9.6 – Объединенные ИК-спектры продукта термообработки умифеновира со степенями потери массы 5; 24; 34,5 % масс. и чистого образца

Глава 4. Оценка параметров пожаровзрывоопасности

Настоящий раздел посвящен комплексной оценке показателей пожаровзрывоопасности исследуемых веществ во взвешенном и в осевшем состояниях. В работе применялся подход, сочетающий современные экспериментальные методики с теоретическими расчетами, что позволило получить полную характеристику термического поведения веществ. Экспериментальная часть исследования включала серию стандартизированных испытаний, проводимых в строгом соответствии с нормативными документами ВНИИПО МЧС [20] и ГОСТ 12.1.044 [88; 98], регламентирующими методики оценки пожароопасных свойств химических соединений. Особое внимание было уделено определению фундаментальных термохимических параметров - энтальпий образования и сгорания, для расчета которых применялись современные калориметрические методы, детально рассмотренные в теоретической части диссертации (глава 1).

В ходе экспериментальных исследований были получены ключевые параметры, характеризующие поведение веществ при термическом воздействии. В частности, установлены критические температурные точки: момент воспламенения ($t_{\text{вос}}$), и порог начала интенсивного распада ($t_{\text{нир}}$). Параллельно определялся минимальный уровень концентрации пылевоздушной смеси, при котором возможно устойчивое распространение пламени (НКПР). Оценка взрывчатых свойств мелкодисперсных аэрозолей проводилась в два этапа. На первом этапе образцы подготавливались: их высушивали и фракционировали через сито с размером ячеек 100 мкм. Затем испытания на воспламеняемость выполнялись в соответствии с ГОСТ 12.1.044 с использованием калиброванного стеклянного цилиндра для определения НКПР. На втором этапе исследовались параметры взрыва с помощью расчетов. По методу, разработанному во ВНИИПО МЧС, определялись два ключевых показателя: пиковое значение избыточного давления (P_{max}) и его максимальная скорость нарастания ($((dP/dt)_{\text{max}})$). Полная процедура расчетов, включая способ нахождения минимальной взрывоопасной концентрации кислорода, детально изложена в приложении 3.

4.1. Аппараты и методики для проведения экспериментальной части

Экспериментальная установка для определения температурных характеристик горючести материалов - Прибор ОТП - представляет собой сложный комплекс, основу которого составляет вертикальная трубчатая печь с двухконтурной системой нагрева (рисунок 4.1). Конструктивно установка выполнена в виде двух коаксиально расположенных кварцевых цилиндров, образующих замкнутую рабочую зону. Внутренний цилиндр диаметром 80 мм служит непосредственно рабочей камерой, где размещаются исследуемые образцы, а внешний цилиндр диаметром 110 мм выполняет функции теплоизолирующего кожуха. Ключевым элементом конструкции выступает нагревательный блок, в котором нихромовые элементы уложены по спирали с точно калиброванным шагом. Данное решение гарантирует формирование однородного температурного поля по всему рабочему объему. Мощность блока составляет 2 кВт, обеспечивая нагрев от комнатной температуры до 600 °С и её последующую стабилизацию.

Функция воспламенения реализована автоматизированным горелочным устройством. Оно представляет собой калиброванную пропановую горелку (диаметр сопла – 4 мм), смонтированную на электромеханический привод с эксцентриком. По заданной программе (с интервалом 10 секунд) горелка приближается к образцу на расстояние 10 мм, инициируя испытание. Контроль температурных параметров осуществляется с помощью точных термопар типа ТХА, подключенных к цифровому измерительно-регулирующему прибору Autronics TC4, обеспечивающему точность измерений в пределах ± 1 °С.

Методика испытаний предусматривает размещение образца массой от 0,5 до 3 грамм (в зависимости от типа используемого контейнера) в предварительно нагретую рабочую камеру с последующим визуальным наблюдением за его поведением через специальную систему зеркал. Конструктивные особенности установки, включая двухслойную кварцевую конструкцию и прецизионную систему нагрева, позволяют достигать высокой воспроизводимости результатов при соблюдении всех требований безопасности. Диапазон определяемых температурных показателей пожароопасности охватывает значения от 25 до 600 °С, что делает установку универсальным инструментом для исследования широкого класса горючих материалов.

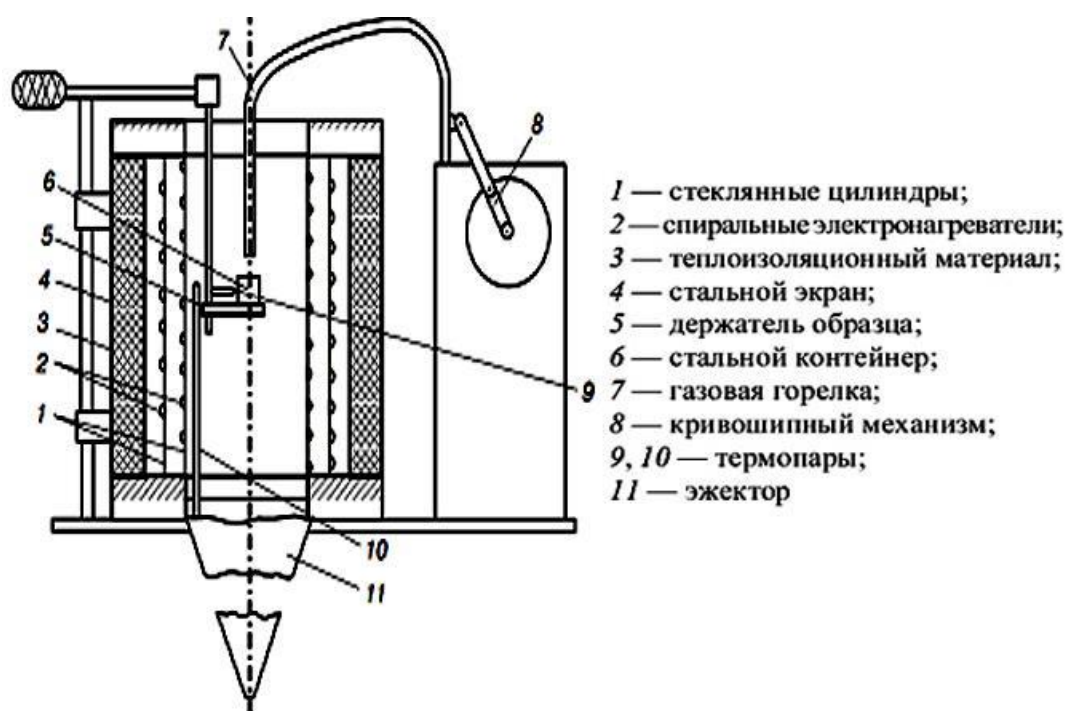


Рисунок 4.1 – Схематичное изображение установки ОТП

- Процедура определения температуры воспламенения

Процедура определения температуры воспламенения начинается с предварительного нагрева рабочей камеры до температуры, соответствующей началу термического разложения исследуемого вещества. В случаях, когда термохимические характеристики материала неизвестны, устанавливается стандартная стартовая температура 300 °С. После достижения заданных термических условий в камеру помещается контейнер с пробным образцом.

Источник открытого пламени (газовая горелка) предварительно калибруется для обеспечения стабильного факела высотой 8-10 мм, после чего включается автоматизированная система подачи пламени с заданными временными интервалами.

Протокол испытаний предусматривает использование метода последовательных температурных приближений для точного определения порога воспламенения. Критерием успешного воспламенения считается устойчивое горение образца продолжительностью не менее 5 секунд после прекращения воздействия иницирующего пламени. Экспериментальным путем устанавливается минимальное температурное значение, при котором наблюдается стабильное воспламенение в течение 20-минутного тестового периода, при этом контрольные испытания при температуре на 10 °C ниже должны демонстрировать три последовательных отрицательных результата. Окончательное значение температуры воспламенения рассчитывается как среднеарифметическое между этими двумя пограничными температурными точками.

- Процедура определения температуры самовоспламенения

Для исследования самовоспламенения начальная температура рабочей камеры устанавливается на 200 °C выше точки термического разложения вещества либо на стандартном уровне 500 °C для материалов с неизученными термохимическими свойствами. После размещения образца в камере ведется непрерывное наблюдение за возможными признаками самопроизвольного возгорания.

При положительном результате испытания (наблюдении самовоспламенения с последующим устойчивым горением более 5 секунд) последующие опыты проводятся при последовательно снижающихся температурах. В случае отсутствия самовоспламенения в течение 20-минутного интервала температура в камере повышается. В ходе серии таких экспериментов определяется минимальное температурное значение, обеспечивающее стабильное самовоспламенение при трехкратном повторении испытаний, при этом контрольные тесты при температуре на 10°C ниже должны демонстрировать три отрицательных результата. Итоговое

значение температуры самовоспламенения выводится как среднеарифметическое между этими двумя критическими температурными точками.

- Аппарат для определения нижнего концентрационного предела распространения пламени (НКПР)

Лабораторный комплекс для исследования воспламеняемости дисперсных материалов представляет из себя герметичный прозрачный кварцевый цилиндр длиной 450 мм с внутренним диаметром 105 мм и толщиной стенок 8 мм с рабочим объемом 4 литра, обеспечивающий визуальный контроль за поведением аэрозвеси (рисунок 4.2). На высоте 300 мм от основания нанесена реперная метка, служащая объективным критерием успешного распространения пламени.

Система оснащена пневматическим блоком высокого давления, генерирующим распыляющий импульс 200-250 кПа, что позволяет создавать однородные аэрозольные смеси. Конструкция установки включает два ключевых модуля. Верхний модуль отвечает за генерацию аэрозоля; модуль инициирования представляет собой калиброванный нагревательный элемент из нихромовой проволоки сечением 0,8 мм. Элемент выполнен в форме спирали с внутренним диаметром 8 мм, имеющей 30 витков на рабочем участке длиной 50 мм. В рабочем режиме спираль поддерживает температуру 1000 ± 50 °С, обеспечивая надежное воспламенение тестовых смесей.

Методика испытаний включает последовательное проведение серии экспериментов с постепенным изменением концентрации вещества в воздушной среде. Первоначальный тест выполняется с навеской 0.2 г, в последующих опытах масса образца изменяется с шагом 10 %. Критерием воспламеняемости считается стабильное достижение фронтом пламени контрольной отметки при шестикратном повторении эксперимента. Параллельно определяется максимальная концентрация, при которой наблюдается шесть последовательных отказов воспламенения.

Все исследуемые материалы предварительно фракционируются для обеспечения размера частиц не более 100 мкм, что подтверждается ситовым анализом. Особое внимание уделяется воспроизводимости результатов - для каждого значения концентрации на нижнем пределе проводится не менее шести испытаний. Полученные данные обрабатываются с использованием статистических методов в полном соответствии с требованиями ГОСТ 12.1.044. Методика обеспечивает высокую точность определения нижнего концентрационного предела воспламенения с погрешностью не более 5 %.

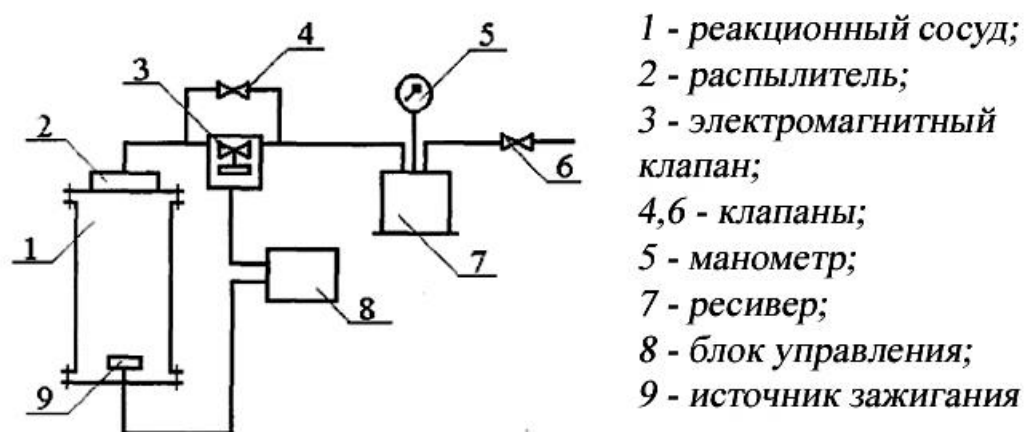


Рисунок 4.2 – Схематичное изображение установки для определения НКПР

4.2. Показатели пожаровзрывоопасности исследуемых образцов

Экспериментальные данные по пожаровзрывоопасности исследуемых веществ в состоянии аэрогеля и аэрозвеси представлены в сводной таблице 4.1.

Стандартное определение группы горючести на установке ОТМ не проводилось, и была определена косвенным методом: если вещество имело температуру воспламенения его относили к горючим веществам, так как в соответствии с обновленной методикой ГОСТ 12.1.044-2018, наличие температуры воспламенения является необходимым и достаточным показателем для отнесения пыли к группе горючих материалов. Вещества, которые в состоянии аэрогеля имели только температуру тления, относили к трудногорючим.

Полные данные испытаний, включая протоколы и исходные записи, представлены в приложениях 4 (результаты, полученные на установке ОТП) и 5 (данные испытаний во взрывном цилиндре).

Таблица 4.1 – Сводные данные по показателям пожаровзрывоопасности образцов

Вещество	Аэрогель				Аэровзвесь			
	Группа горючести	$t_{\text{нир}}, ^\circ\text{C}$	$t_{\text{вос}}, ^\circ\text{C}$	$t_{\text{сам}} (t_{\text{тл}}), ^\circ\text{C}$	НКПР, г/м^3	$P_{\text{max}}, \text{кПа}^*$	$(dP/dt)_{\text{max}}, \text{МПа/с}^*$	МВСК, % об.*
Элсульфавирин натрия	Горючее	280	345	-	До 500-нет	-	-	-
Маритупирдин	Горючее	238	345	510	48	496	37	11
H027-4289	Горючее	225	247	-	До 500-нет	-	-	-
Равидасвир	Горючее	240	347	-	102	526	39	13
Умифеновир	Горючее	110, 175	277	442	До 500-нет	-	-	-
Терафтал	Трудно-горючее	410	нет	(475)	До 500-нет	-	-	-
Фотосенс	Трудно-горючее	395	нет	(395)	До 500-нет	-	-	-
Тиосенс	Горючее	370	415	520	115	668	50	11

* - определено при помощи расчетных методов.

Основываясь на классификации Годжелло М. [101], из всех изученных образцов пыль маритупирдина во взвешенном состоянии представляет наибольшую опасность на производстве и относится ко 2 классу опасности - взрывоопасные пыли. Пыли препаратов равидасвира и тиосенса можно отнести к 4 классу опасности – пожароопасные пыли с температурой самовоспламенения более 250 °C [100, 114]. Аэровзвеси других соединений, при испытании до 500 г/м³, показали отрицательный результат, поэтому их можно отнести к пожаровзрывобезопасным (ПВБ).

Эксперименты показали, что терафтал проявляет свойства пожаровзрывобезопасной пыли при концентрациях до 500 г/м³. Для

систематизации полученных результатов и выявления общих закономерностей впервые проведён анализ научных публикаций, направленный на установление количественной связи между содержанием групп $-\text{COONa}$ и подавлением способности пыли к воспламенению. [21-23], и в таблице 4.2, составлена сравнительная характеристика препаратов с содержанием функциональной группы $-\text{COONa}$.

Таблица 4.2 – НКПР ароматических веществ, имеющих в составе группы $-\text{COONa}$

№ п/п	Название вещества	Мол. масса, г/моль	Доля $-\text{COONa}$, % масс.	Доля Na, % масс.	НКПР, г/м ³
1	Карфециллина натриевая соль, $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{N}_2\text{SNa}$	476	14,08	4,83	72,5
2	Ампициллина натриевая соль, $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4\text{SNa}$	371	18,06	6,20	42,5
3	Мононатриевая соль 4- хлорфталевой кислоты, $\text{C}_8\text{H}_4\text{O}_4\text{ClNa}$	222,5	30,11	10,34	ПВБ
4	Натриевая соль п- аминосалициловой кислоты, $\text{C}_7\text{H}_6\text{NNaO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	211	31,75	10,90	76
5	Натриевая соль м-нитробензойной кислоты, $\text{C}_7\text{H}_4\text{NNaO}_4$	189	35,45	12,17	500
6	Терафтал (исследуемый образец), $\text{C}_{40}\text{H}_{10}\text{O}_{16}\text{N}_8\text{Na}_8\text{Co}$	1101	48,7	16,7	ПВБ

Из таблицы 4.2 видно, что вещества 3 и 4, содержащие практически одинаковое количество групп $-\text{COONa}$ (30-32) % масс. имеют разные значения НКПР. Образец 4 имеет достаточно низкое значение НКПР (76 г/м³), а образец 3 является ПВБ. Это объясняется тем, что в структуре этого соединения присутствует еще атом хлора, который является ингибитором процесса горения пылей [103].

Аэровзвесь образца 5, с содержанием карбоксилата натрия 35,5 % масс. практически является пожаровзрывобезопасной, так как НКПР находится на самом верхнем пределе (500 г/м^3). Можно предположить, что незначительное увеличение содержания карбоксилата натрия в молекуле вещества станет предельным и аэровзвесь вещества станет неспособной воспламеняться. Таким образом, можно говорить о том, что группы $-\text{COONa}$, присутствующие в структуре вещества обладают слабым ингибирующим воздействием на процесс горения пылей, по сравнению, например, с группой $-\text{SO}_3\text{Na}$, у которой предельное содержание составляет 20 % масс. [100, 114].

Терафтал (исследуемый образец) имеет почти 50 % масс. групп $-\text{COONa}$. В составе вещества также присутствует инертный элемент - азот. Он составляет 10 % масс. Суммарно группы $-\text{COONa}$ и азот составляют около 60 % масс. Исходя из этого, можно сделать предположение, что аэровзвесь терафтала будет пожаровзрывобезопасной, что и подтвердилось экспериментальными исследованиями.

Проведенные расчеты показали, что максимальное давление при взрыве органических пылевых смесей, имеющих НКПР, не превышает 700 кПа, что характерно для соединений, имеющих органический молекулярный остов, и связано с явлением неполного сгорания. Для исследуемых веществ этот параметр варьировался в пределах 496-668 кПа, что согласуется с литературными данными [102]. Анализ минимальной взрывоопасной концентрации (МВСК) выявил, что ее значения для исследованных образцов находятся в относительно узком диапазоне от 11 до 13 % об.

4.3. Определение энтальпий образования исследуемых образцов с помощью расчетных методов

Энтальпии образования целевых соединений в газообразном состоянии оценивались двумя независимыми подходами для повышения достоверности данных. Первый подход основывался на аддитивной схеме, учитывающей вклад межмолекулярных взаимодействий. Вторым представлял собой комплекс

полуэмпирических квантово-химических расчетов, выполненных в программной среде MOPAC 2016 с применением широкого спектра параметризаций: AM1, PM3, PM5, PM6-D3, PM6-DH+, PM6-DH2, PM6-DH2X, PM6-D3H4, PM6-D3H4X, PM7, MNDO и MNDO-d.

Итоговое значение энтальпии образования для каждого соединения определялось как среднее арифметическое из кластера результатов, показавших наилучшую сходимость. Расчеты, давшие статистически выбросные значения, были исключены из дальнейшего рассмотрения. Все полученные численные данные систематизированы в таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Расчетные данные энтальпий образования исследуемых веществ в газообразной фазе.

Название образца	$\Delta H_{f,i}^0$, кДж/моль													
	Метод аддитивных связей	Гамильтонианы квантового полуэмпирического метода												Среднее значение
		AM1	PM6-D3	PM6-DH+	PM6-DH2	PM6-DH2X	PM6-D3H4	PM6-D3H4X	PM3	PM5	PM6	MNDO	MNDO-d	
Элсульфавирин натрия	-592	-1287	-687	-676	-912	-901	-1021	-972	-972	-966	-929	-924	-912	-945
Маритупирдин	210	195	57	-22	-22	-22	-60	57	71	68	68	185	203	56
H027-4289	-1714	-1504	-1748	-1735	-1912	-1967	-2119	-2059	-2063	-2063	-1990	-1990	-1946	-2012
Равидасвир	-154	-654	-1320	-1046	-1049	-1044	-773	-769	-673	-870	-931	-668	-307	-771
Умифеновир	-247	-278	-214	-359	-474	-492	-621	-571	-567	-558	-461	-455	-474	-507
Терафтал	-438	-453	-2489	-2390	-	-2390	-2399	-2390	-592	-	-2207	-	-	-2378
Фотосенс	-325	-238	-1507	-1450	-1450	-1450	-1447	-1447	-1186	-1186	-1371	-	-	-1459
Тиосенс	-762	-1611	-997	-1256	-1435	-1201	-1008	-1065	-1064	-1065	-1084	-1084	-1333	-1052

Для образцов, содержащих солеобразующие фрагменты в виде групп HCl , расчет энтальпии образования в газовой фазе проводили с учетом нового способа интерпретации молекул: ранее в программе MORAS2016 в случаях солеобразования использовали раздельное изображение молекулы вещества и солеобразующего фрагмента, отображая группу HCl рядом с основной молекулой. Однако ряд расчетов показал, что при подобном изображении вещества программа не учитывает присутствие солеобразования. Метод был модернизирован: группа HCl изображалась с помощью внесения положительного заряда на электронодонорный атом азота, и внесения координирующего с ним аниона хлора в виде $-\text{RHN}^{\oplus}\text{Cl}^{\ominus}$. В этом случае расчета программа учитывала присутствие гидрохлорида и были получены релевантные значения ΔH_{fi}° .

4.4. Определение теплот сгорания исследуемых образцов расчетными методами

Для расчета теплот сгорания исследуемых соединений в первую очередь необходимо учесть энтальпии фазовых переходов, по методикам описанным в разделе работы 1.2. При пересчете для нахождения теплоты плавления ($\Delta H_{\text{пл}}$) использовали упрощенную зависимость (4), описанную в учебнике Косинцева, для использования которой необходимо знать температуру плавления ($T_{\text{пл}}$). $T_{\text{пл}}$ определяли экспериментально при помощи капиллярного метода или на основании термограмм. Далее необходимо определить теплоту испарения ($\Delta H_{\text{исп}}$), для этого использовали зависимость (5). Для определения теплоты образования исследуемых соединений в твердой фазе ($\Delta H_{f\text{тв.298}}^{\circ}$) брали уравнение фазовых переходов (6). Для расчета теплоты сгорания ($\Delta H_{\text{сг}}^{\circ}$) применяли два принципиально различных метода: расчет по закону Гесса и метод Коновалова-Хандрика (таблица 4.4) [104]. Пример расчета приведен в приложении 6.

Таблица 4.4 – Промежуточные данные и теплоты сгорания для исследуемых соединений.

Название образца	$t_{пл},$ °C	$\Delta H_{исп}^0,$ кДж/моль	$\Delta H_{пл}^0,$ кДж/моль	$\Delta H_{f_{ТВ.298}}^0,$ кДж/моль	$\Delta H_{сг}^0,$ МДж/кг	
					По закону Гесса	По методу Коновалова-Хандрика
Элсультфавирин натрия	247	80,6	28,7	-1054,3	- 17,3	- 17,7
Маритупирдин	224	78,9	28,1	50,6	- 34,6	- 35,7
Н027-4289	146	66,6	23,7	- 2102,3	- 22,1	- 22,7
Равидасвир	273	86,7	30,9	- 889,0	- 27,0	- 26,7
Умифеновир	173-175	71,1	25,3	- 603,4	- 23,2	- 23,0
Терафтал	410	108,4	38,59	-2524,5	- 17,9	- 17,1
Фотосенс	348	152,8	35,2	- 1647,4	- 16,9	-16,1
Тиосенс	350	135,9	35,3	- 881,3	- 29,3	- 29,1

Из данных таблицы 4.4 видно, что результаты расчета теплоты сгорания исследуемых веществ с использованием методов по Коновалову-Хандрику и по закону Гесса имеют близкие значения, что подтверждает корректность расчета [103-113].

Заключение

В ходе проведения диссертационного исследования с помощью расчетных и экспериментальных методов были определены основные показатели пожаровзрывоопасности для инновационных лекарственных препаратов со сложным органическим строением молекул. Методом ДТА изучено разложение образцов и выполнена кинетическая параметризация начальной стадии разложения. Для некоторых соединений предложен механизм начальной стадии термического разложения. Ранее для исследуемых в работе веществ подобный термический анализ и определение характеристик пожаровзрывоопасности не проводился, все результаты экспериментов и расчетов публикуются впервые.

Термический анализ был проведен при помощи термоанализатора с микропроцессором, позволяющим комплексно оценить термогравиметрию по кривой ТГ и дифференциальный термический анализ по кривой ДТА. Для некоторых фталоцианинов был проведен ДСК анализ. Для всех исследуемых препаратов было проведено несколько экспериментов при разных скоростях нагрева: 5; 7,5; 10; 15 °С/мин, что позволило рассчитать кинетические параметры экзотермических процессов по методу Киссинджера и энергию активации термического распада на начальном этапе по методу Озавы-Флинна-Уолла. Некоторые изученные в данной работе препараты являются термически нестабильными, наибольшую опасность могут представлять маритупирдин, равидасвир, умифеновир: E_a этих лекарств на начальном этапе термического разложения лежит в диапазоне 56 – 76 кДж/моль. Подобные низкие значения энергии активации связаны с тем, что начальной стадией термического разложения у данных препаратов является отрыв солеобразующего фрагмента гидрохлорида, и этот процесс говорит о термической нестабильности исследуемых лекарств, и может влиять на срок годности фармацевтических субстанций и готовых лекарственных форм, а также на условия хранения. HCl имеет ключевое значение в лекарствах для создания нужной степени растворимости в организме человека, и создании

лечебного эффекта. Несоблюдение температурных режимов при хранении и истечение срока годности лекарственных средств грозит серьезными последствиями: от отсутствия лечебного эффекта у лекарств до возникновения серьезных нежелательных явлений у пациентов.

У препаратов терафтал и фотосенс энергия активации лежит в диапазоне 142 – 205 кДж/моль, что может говорить об их большей термической стабильности ввиду усложненной химической структуры. При этом температура $t_{\text{нир}}$ для этих препаратов имеет очень высокие значения в диапазоне 370 – 410 °С. Данный класс веществ имеет фталоцианиновый остов с присутствием множественных сопряженных фрагментов и заместителей, которые приводят к упрочнению молекулярных связей и повышению термической стойкости.

Анализ термограмм у препаратов с содержанием HCl показал, что отрыв гидрохлорида является начальным этапом термического разложения и имеет схожий характер на кривых ТГ-ДТА: при процессе отрыва гидрохлорида наблюдается характерная потеря массы в процентном соотношении (% масс.) соответствующая теоретическому содержанию HCl в молекуле. Процесс сопровождается размытым эндотермическим эффектом, лежащим в области температур 167-241 °С. При этом препарат умифеновир является исключением – его термическое разложение начинается при температуре равной 110 °С, что представляет наибольшую опасность и требует особых условий хранения.

При исследовании НКПР с помощью взрывного цилиндра для препарата терафтал не наблюдалось каких-либо признаков воспламенения даже при достижении концентрации аэрозоля 500 г/м³, что позволяет классифицировать его аэрозвесь как пожаровзрывобезопасную (ПВБ). Такая инертность объясняется высоким содержанием (59 % от молекулярной массы) ингибирующих компонентов – карбоксилата натрия (-COONa) и флегматизаторов горения - атомов азота, выполняющих роль химического «балласта».

При исследовании фотосенса на наличие НКПР во взрывном цилиндре не происходило видимых изменений при концентрациях до 240 г/м^3 , тогда как в диапазоне $360\text{-}500 \text{ г/м}^3$ фиксировались локальные вспышки длиной 2-3 см у нагревательной спирали. Однако, согласно критериям ГОСТ 12.1.044-18, отсутствие распространения пламени на $2/3$ от объема цилиндра позволяет отнести это вещество к пожаровзрывобезопасным. Ингибирующий эффект обеспечивается присутствием сульфогрупп ($-\text{SO}_3\text{Na}$), составляющих 35,8 % массы молекулы, что значительно превышает пороговое значение 20 %, описанное в литературе.

В отличие от предыдущих соединений, тиосенс проявил выраженную пожаровзрывоопасность с НКПР 115 г/м^3 . Отсутствие значительных количеств ингибирующих групп $-\text{SO}_3\text{Na}$, и $-\text{COONa}$, а также малое содержание инертных элементов (суммарно 14,7%) обуславливает его потенциальную опасность.

Анализ молекулярной структуры показал, что пожаровзрывобезопасность пылей элсульфавирина натрия, образца Н027-4289 и умифеновира обусловлена значительным содержанием инертных элементов (кислорода, азота и гидрохлоридов), выполняющих роль флегматизаторов, а также атомов галогенов ($-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$), выступающих эффективными ингибиторами горения. Суммарно эти элементы составляют 44 % масс. для элсульфавирина; 38 % масс. для Н027-4289; 44 % масс. для умифеновира.

Определены температурные показатели пожаровзрывоопасности при помощи установки ОТП, группа горючести определена косвенным методом: большинство образцов, имеющих температуру воспламенения ($t_{\text{вос}}$), было отнесено к группе «горючие», исключения составляют терафтал и фотосенс, они относятся к группе трудногорючих материалов. Температурные характеристики, представленные в таблице 4.1., демонстрируют, что во всех случаях температура воспламенения ($t_{\text{вос.}}$) существенно превышает температуру начала интенсивного разложения ($t_{\text{нир}}$). Это свидетельствует о

том, что пожароопасные свойства исследуемых соединений проявляются в результате сгорания газообразных продуктов термического разложения.

При проведении термохимических расчетов для соединений, содержащих гидрохлоридные группы, был доработан подход к моделированию молекулярной структуры. Традиционный способ представления молекулы в программе MORAS 2016, при котором основная органическая часть и HCl-группа задавались как отдельные фрагменты, не учитывал существенный аспект солеобразования, что приводило к значительным погрешностям в расчетах энтальпии образования. В модифицированной методике гидрохлоридная группа моделируется через явное задание ионной пары: протонированного азота (RHN^{\oplus}) и хлорид-иона (Cl^{\ominus}), находящихся в непосредственной координационной близости. Такой способ представления позволяет более точно описать электронную структуру соединения, учитывая распределение зарядов в молекуле, электростатические взаимодействия между ионами, поляризацию молекулярной орбитали азота, влияние солеобразования на общую энергию систем. Особое внимание уделялось корректному оптимизации молекулярной структуры. Применение усовершенствованной методики показало ее явные преимущества - значительно более точное воспроизведение термохимических параметров.

Для исследуемых образцов была проведена обработка под воздействием температур на установке ОТП с последующим анализом термообработанных продуктов с помощью ИК-спектроскопии, и предложен механизм начальной стадии термического разложения:

- Для лекарств маритупирдин, равидасвир и умифеновир, содержащих в своей структуре гидрохлорид, начальная стадия термического разложения – отрыв группы HCl. На основании полученных экспериментальных данных, а так же на основании анализа литературы, отрыв группы гидрохлорида протекает со схожим характером: сопровождается размытым эндотермическим эффектом, лежащим в области температур 110-250 °C.

- При дальнейшем нагреве препарат умифеновир разлагается с изменением полосы поглощения при 653 см^{-1} , характерной для колебаний $[-\text{C}-\text{S}-]$ связи., что говорит о ее разрыве.

- Для элсульфавирина наблюдалась деградация для полос, соответствующих колебаниям $[-\text{C}-\text{N}-]$ связей: при 1286 см^{-1} , характерного для вторичных ароматических аминов, сопровождается модификацией полосы поглощения при 1255 см^{-1} , относящейся к амидной группе $-\text{CNH}$ [104].

- Для препаратов терафтал и фотосенс, имеющих схожее строение с фталоцианиновой молекулярной основой, первичным актом разложения стал разрыв связи $[-\text{C}-\text{N}-]$ в изоиндольном фрагменте молекул.

- Образец Н027-4289 разлагался с разрывом связи $[-\text{C}-\text{N}-]$ в алифатических вторичных аминах при 1279 см^{-1} с отщеплением соответствующей сложноэфирной группы $[\text{R}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}']$.

На основании полученных данных сделаны следующие **выводы**:

1. Впервые проведен комплексный анализ кривых ТГ-ДТА, а также ДСК для восьми фармацевтических субстанций. Выявлены основные закономерности в термическом поведении класса фталоцианинов, установлено, что они являются термостойкими веществами благодаря сопряженному фталоцианиновому остову. Их $t_{\text{нир}}$ лежит в диапазоне $370 - 410\text{ }^{\circ}\text{C}$ и термическое разложение сопровождается экзотермическим эффектом. Для препаратов с содержанием группы HCl термическое разложение на начальном этапе протекает характерно с отрывом гидрохлорида, сопровождающейся интенсивной потерей массы и размытым эндотермическим пиком в области температур $110-250\text{ }^{\circ}\text{C}$.

2. На основании кривых ТГ-ДТА, ДСК проведен расчет кинетических параметров для семи лекарственных соединений: препараты с содержанием гидрохлорида (маритупирдин, равидасвир, умифеновир) показали низкую энергию активации ($56-76\text{ кДж/моль}$) из-за легкого отщепления HCl , что указывает на их термическую нестабильность. Соединения элсульфавирин,

H027-4289, терафтал, фотосенс обладают высокой энергией активации (142-205 кДж/моль) благодаря сложной сопряженной системе, обеспечивающей термическую устойчивость. Полученные данные критически важны для определения условий хранения и сроков годности лекарственных средств.

3. Термолиз образцов и анализ продуктов термообработки выявил четкие закономерности начального этапа термического разложения лекарственных препаратов в зависимости от их структуры. Соединения, содержащие гидрохлорид, разлагаются через отщепление HCl (110-250 °C), ароматические/амидные - через разрыв [-C-N-] связей, препараты на основе фталоцианинов - через разрушение связи [-C-N-] в изоиндольных фрагментах.

4. Впервые определены основные показатели пожаровзрывоопасности для пылей исследуемых фармацевтических субстанций с применением методик, описанных в ГОСТ и расчетными методами. Выявлено, что наибольший риск представляет аэрозоль маритупирдина, которая является взрывоопасной (2 класс опасности). Пыли равидасвира и тиосенса относятся к 4 классу опасности – пожароопасные пыли с температурой самовоспламенения более 250 °C.

5. Впервые определено влияние заместителя -COONa на НКПР органических пылей: на основе анализа литературных источников и с помощью полученных экспериментальных данных установлено, что массовое содержание карбоксилата натрия в количестве 36-48 % масс. приводит к области неустойчивого влияния заместителя на процесс горения пылей, оказывая слабое ингибирующее действие.

6. Косвенным способом определена группа горючести: терафтал и фотосенс являются трудногорючими веществами ввиду их сложной сопряженной структуры и наличия большого количества трудноокисляемых заместителей. Препараты элсульфавирин, маритупирдин, H027-4289, равидасвир, умифеновир и тиосенс относятся к категории «горючие» ввиду наличия $t_{\text{вос}}$.

7. Впервые проведен комплексный анализ влияния различных заместителей на пожаровзрывоопасность аэрозвесей лекарственных препаратов, имеющих сложную структуру. Установлено, что содержание 38-44 % масс. инертных элементов (O, N), а также галогенов и групп HCl обеспечивает ПВБ-свойства аэрозвесей за счет флегматизирующего и ингибирующего действия на процесс горения пылей соответственно.

8. Рассчитана энтальпия образования в газообразной фазе для восьми исследуемых субстанций, с учетом энтальпий фазовых переходов произведен расчет энтальпий образования в твердом состоянии. Теплоты сгорания для всех исследуемых веществ определены с использованием закона Гесса.

9. Установленные показатели пожаровзрывоопасности переданы в АО «НИОПИК» и ООО «АФС-технологии» для внесения в технологические регламенты и технические условия производства. Данная информация используется для разработки мер пожарной безопасности и обеспечения пожаровзрывобезопасности производства исследованных соединений. Получены акты о внедрении.

Данное исследование имеет дальнейшие перспективы разработки:

- включение в исследование новых классов фармацевтических субстанций и выявление закономерностей влияния иных функциональных групп на пожаровзрывоопасные свойства органических соединений со сложным строением, а также влияние химического строения на процесс начальной стадии термического разложения веществ;
- углубленное изучение кинетики процессов термического разложения, что представляет фундаментальный интерес.

Список литературы

1. Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года: по состоянию на 16.04.2025: [утверждена распоряжением Правительства Российской Федерации от 07 июня 2023 г. №1495-р (ред. от 21.10.2024)]. – Москва. – 2023. – 34 с.
2. Комиссия Уральского управления Федеральной службы по экологическому, технологическому и атомному надзору (Ростехнадзор). Уральское управление Ростехнадзора завершило техническое расследование причин аварии в ПАО «Синтез» [Электронный ресурс]. – 2022. – URL: <http://ural.gosnadzor.ru/news/65/629/>. (Дата обращения: 21.05.2025).
3. Ладная Н.Н., Покровский В.В., Дементьева Л.А., Соколова Е.В. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации в 2019 г. Актуальные вопросы / Н.Н. Ладная, В.В. Покровский, Л.А. Дементьева, Соколова Е.В. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2020. – Т. 10. - № 3. – С. 17-26.
4. Kathryn H. Pattishall, Adams, J., Merluzzi, V.J. Discovery and Development of Zidovudine as the Cornerstone of Therapy to Control Human Immunodeficiency Virus Infection / H. Pattishall Kathryn, J. Adams, V.J. Merluzzi // The Search for Antiviral Drugs. – 1993. – Vol.2. – P. 23-43.
5. Mojtaba Shamsipur, Seied Mahdi Pourmortazavi. Thermal Stability and Decomposition Kinetic Studies of Acyclovir and Zidovudine Drug Compounds / Mojtaba Shamsipur, Seied Mahdi Pourmortazavi, Ali Akbar Miran Beigi, Rouhollah Heydari, Mina Khatibi // AAPS PharmSciTech. – 2013. – Vol. 14(1) – P. 287–293.
6. Agnieszka P., Przemysław R., Grazyna J., Agnieszka K.J. The thermal properties and the flammability of pigmented elastomeric materials / P. Agnieszka, R. Przemysław, J. Grazyna, K.J. Agnieszka // Journal of Thermal Analysis and Calorimetry. – 2014. – Vol. 117 (2). – P.789-798.
7. Смулевич А.Б., Мосолов С.Н., Иванов С.В. Дифференциальный подход к фармакотерапии тревожных расстройств / А.Б. Смулевич, С.Н. Мосолов,

С.В. Иванов // Медицинский форум. XV Съезд психиатров России – 2015. – С. 70-76.

8. Порошина Е.Г. Небензодиазепиновые анксиолитики в практике терапевта: учебно-методическое пособие. / Е.Г. Порошина – М.:СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2019. – 36 с.

9. Разумная Ф.Г., Камилов Ф.Х., Капулер О.М., Муфазалова Н.А. К фармакологии афобазола / Ф.Г. Разумная, Ф.Х. Камилов, О.М. Капулер, Н.А. Муфазалова // Фундаментальные исследования – 2014. – № 7 (часть 4). – С. 848-855.

10. Парфенов В.А. Авиандр – новый оригинальный препарат для терапии тревожных расстройств / В.А. Парфенов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. –2024. – № 16(4). – С. 98–102.

11. Аносова Е.Б. Пожаровзрывоопасность новых фармацевтических препаратов и полупродуктов их синтеза: дис. ...канд. тех. наук: 05.26.03 / Аносова Евгения Борисовна. М.: Москва, 2009. – 177 с.

12. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание: [утверждена приказом Минздрава России от 29.03.2019 № 185. Дата введения в действие: 01.05.2019] – М., 2018. – Т. 1-4.

13. Пшеничная Н.Ю., Булгакова В.А., Львов Н.И. и др. Клиническая эффективность умифеновира при гриппе и ОРВИ (исследование АРБИТР) / Н.Ю. Пшеничная, В.А. Булгакова, Н.И. Львов // Терапевтический архив. – 2019. – № 91 (3). – С. 56-63.

14. Анисимова Н.А. Идентификация органических соединений: учебное пособие по органической химии / Н.А. Анисимова. – М.: Горно-Алтайск: РИО ГАГУ, 2009. – 95 с.

15. Bellamy L. J. Advances in infrared group frequencies / L. J. Bellamy – М.: Methuen & co., 1968. – XII. – 304 p.

16. Тарасевич Б.Н. ИК спектры основных классов органических соединений. Справочные материалы / Б. Н. Тарасевич – М.: Москва: МГУ

имени М.В. Ломоносова, химический факультет, кафедра органической химии, 2012. – 55 с.

17. Блюмих Б. Основы ЯМР. Для ученых и инженеров / Б. Блюмих; пер.с англ. П. А. Белякова под ред. В. П. Ананикова – М.: Техносфера, 2011. – 252 с.

18. Masoom R.S., Zeid A. Al Othman, Nafisur R. Analytical techniques in pharmaceutical analysis: A review / R.S. Masoom, A. Zeid Al Othman, R. Nafisur // Arabian Journal of Chemistry – 2017. – Vol. 10 – P. S1409 – S1421.

19. НПБ 23-2001. Нормы пожарной безопасности. Пожарная опасность технологических сред. Номенклатура показателей = Fire hazard of technological media. List of indexes : утверждены приказом ГУГПС МВД России от 5 ноября 2001 г. N 76 : согласованы письмом Госгортехнадзора России от 23 мая 2000 г. N 03-35/215 : введен впервые : дата введения – 2002-01-01 / разработан Федеральным государственным учреждением «Всероссийский ордена “Знак Почета” научно-исследовательский институт противопожарной обороны» (ФГУ ВНИИПО) МВД России (Ю.Н. Шебеко, В.Ю. Навценя, О.В. Васина) и Главным управлением Государственной противопожарной службы (ГУ ГНС) МВД России (Ю.И. Дешевых, А.Н. Гилетич), 2001. – 15 с.

20. Шебеко Ю.Н., Навценя В.Ю., Копылов С.Н. Расчет основных показателей пожароопасности веществ и материалов: руководство / Ю.Н. Шебеко, В.Ю. Навценя, С.Н. Копылов. – М.: ФГУ ВНИИПО МЧС России, 2002. – 77 с.

21. Корольченко А.Я., Корольченко Д.А. Пожаровзрывоопасность веществ и материалов и средства их тушения: справочник в 2 ч. / А.Я. Корольченко, Д.А. Корольченко. – М.: Пожнаука, 2004. – Ч. 1. – 713 с.

22. Корольченко А.Я. Процессы горения и взрыва. / А.Я. Корольченко. – М.: Пожнаука, 2007. – 155 с.

23. Корольченко А.Я., Корольченко Д.А. Пожаровзрывоопасность веществ и материалов и средства их тушения: справочник в 2 ч. / А.Я. Корольченко, Д.А. Корольченко. – М.: Пожнаука, 2004. – Ч. 2. – 774 с.

24. Рид Р. Свойства газов и жидкостей / Р. Рид, Д. Праусниц, Т. Шервуд под ред. Б.И. Соколов. – Ленинград: Ленинградское отделение издательства «Химия», 1982. – 592с.
25. Benson S.W. Bond energies / S.W. Benson // Journal of Chemical Education. – 1965. – № 42 – P. 502–518.
26. Пальм В.А. Введение в теоретическую органическую химию / В. А. Пальм. – Москва: Высшая школа, 1974.– 447 с.
27. Адамян В.Л. Теория горения и взрыва: учебное пособие для вузов / В. Л. Адамян. – Санкт-Петербург: Издательство «Лань», 2021.– 116 с.
28. Joseph W. Ochterski. Thermochemistry in Gaussian / Joseph W. Ochterski, Ph.D. – Gaussian Inc., Wallingford CT, 2000. –19 с.
29. Giovanni S., Frisch J.M. Continuous surface charge polarizable continuum models of solvation. I. General formalism / Giovanni S., Frisch J.M. // The journal of chemical physics. – 2010 – Vol. 132. – P. 114110.
30. Храпковский Г. М., Егоров Д. Л., Шамов А. Г. Энтальпии образования пентилнитритов / Г.М. Храпковский, Д.Л. Егоров, А.Г. Шамов // Вестник технологического университета. – 2016. – Т.19. – №11. – С. 11-13.
31. Dr James J. P. Stewart. Mopac a semiempirical molecular orbital program / Dr James J. P. Stewart. et al. // Journal of Computer Aided Molecular Design. – 1990. – Vol. 4. – № 1. – 115 p.
32. Dewar M.J.S. Ground states of molecules. 38. The MNDO method. Approximations and parameters. / M.J.S. Dewar, W. Thiel // Journal of the American Chemical Society. – 1977. – Vol. 99 – P.4899–4907.
33. Thiel W., Voityuk A.A. Extension of MNDO to d orbitals: parameters and results for silicon / W. Thiel, A.A. Voityuk // Journal of Molecular Structure: theochem. – 1994. – Vol. 313. – № 1. – P. 141–154.
34. Thiel W., Voityuk A.A. Extension of the MNDO formalism to d-orbitals: Integral approximations and preliminary numerical results / W. Thiel, A.A. Voityuk // Theoretical chemistry account. – 1992. – Vol. 81. – P. 391-404.

35. Dewar M.J.S., Zoebisch E.G., Healy E.F., Stewart J.J.P. AM1: a new general purpose quantum mechanical molecular model / M.J.S. Dewar, E.G. Zoebisch, E.F. Healy, J.J.P. Stewart // Journal of the American Chemical Society. – 1985. – Vol. 107 – № 13 – P. 3902–3909.
36. Lima N.B.D., Rocha G.B., Freire R.O., Simas A.M. RM1 semiempirical model: Chemistry, pharmaceutical research, molecular biology and materials science / N.B.D. Lima, G.B. Rocha, R.O. Freire, A.M. Simas // Journal of the Brazilian Chemical Society. – 2019. – Vol. 30 – № 4 – P. 683–716.
37. Stewart J.J.P. Optimization of parameters for semiempirical methods I. Method / J.J.P. Stewart // Journal of Computational Chemistry. – 1989. – Vol. 10 – № 2 – P. 209–220.
38. Stewart J.J.P. Optimization of parameters for semiempirical methods V: Modification of NDDO approximations and application to 70 elements / Stewart J.J.P. // Journal of Molecular Modeling. – 2007. – Vol. 13. – № 12. – P. 1173–1213.
39. Korth M., Pitonak M., Rezac J., Hobza P. A transferable H-bonding correction for semiempirical quantum-chemical methods / M. Korth, M. Pitonak, J. Rezac, P. Hobza // Journal of chemical theory and computation. – 2010. – Vol. 6 (1). – P. 344–352.
40. Некрасова Д.М., Васин А.Я., Шушпанов А.Н. Оценка пожаровзрывоопасных свойств лекарственного препарата тиосенса / Д.М. Некрасова, А.Я. Васин, А.Н. Шушпанов // Успехи в химии и химической технологии – 2021. – Том XXXV. – № 10 (245). – С. 44-46.
41. Морачевский А.Г. Физико-химические свойства молекулярных неорганических соединений (экспериментальные данные и методы расчета) / А. Г. Морачевский, И. Б. Сладков – М.: Санкт-Петербург: Химия. 2-е издание, 1996. – 312 с.
42. Монахов В.Т. Методы исследования пожарной опасности веществ. / В. Т. Монахов – Москва: Химия, 1979. – 416 с.
43. Косинцев В.И. Основы проектирования химических производств: Учебник для вузов / В.И. Косинцев, А.И. Михайличенко, Н.С.

Крашенинникова, В.М. Миронов, В.М. Сутягин – Москва: ИКЦ “Академкнига”, 2010. – 371 с.

44. Пригожин И. Современная термодинамика. От тепловых двигателей до диссипативных структур / И. Пригожин, Д. Кондепуди – Москва: Мир, 2002. – 461 с.

45. Saf Accredited. OHSAS-18001-2015 [Электронный ресурс]. URL: <https://www.safaccredited.org/ohsas-18001-2015>. (Дата обращения: 20.04.2025).

46. Васин А.Я. Изучение термического разложения и пожаровзрывоопасных свойств ряда дисперсных азокрасителей: дис. ... канд. тех. наук: 05.26.01. / Васин Алексей Яковлевич. М., 1981. – 165 с.

47. Харитонов И.А. Термическое разложение и пожаровзрывоопасные свойства ряда антрахиноновых красителей: дисс. ... канд. тех. наук: 05.26.01 / Харитонов Ирина Анатольевна. М., 1985. – 181 с.

48. Корольченко И.А. Термическое разложение и пожароопасность цветообразующих компонент: дис. ... канд. тех. наук: 05.26.01. / Корольченко Игорь Александрович. М., 1990. – 346 с.

49. Козак Г.Д. Экспериментальные методы исследования безопасности экзотермических реакций: учеб. пособие / Г.Д. Козак, В.М. Райкова, С.В. Казакова, Е.И. Алешкина – М.: Москва: РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2008. – 60 с.

50. Duncan Q M.C. Thermal Analysis of Pharmaceuticals / M.C. Duncan Q, M. Reading, 2007. – 416 с.

51. Sovizi M.R. Thermal behavior of drugs: Investigation on decomposition kinetic of naproxen and celecoxib / Sovizi M.R. // Journal of Thermal Analysis and Calorimetry – 2010. – Т. 102 – № 1. – P. 285–289.

52. Al-Harbi L.M. Thermal Decomposition of Some Cardiovascular Drugs (Telmisartane, Cilazapril and Terazosin HCL) / Al-Harbi L.M., El-Mossalamy E.H., Obaid A.Y., EL-RIES M.A. // American Journal of Analytical Chemistry – 2013. – Т. 4. – № 07. – P. 337–342.

53. Wassel A.A. Thermal Stability of Some Anti-Inflammatory Pharmaceutical Drugs and Determination Of Purity Using (DSC) / Wassel A.A. // Biomedical Journal of Scientific & Technical Research – 2018. – Т. 3. – № 4. – Р. 1–5.
54. Эпштейн Н.А. О методах экспериментального определения и прогнозирования способности веществ и смесей к экзотермическому разложению и опасному саморазогреву / Эпштейн Н.А. // Пожаровзрывобезопасность. – 1996. – Т. 2 – С. 3–7.
55. Васин А.Я. О методике определения температуры начала интенсивного термического разложения твердых веществ и материалов / Васин А.Я., Маринина Л.К., Аносова Е.Б. // Пожарная безопасность. – 2006. – Т. 6 – С. 11-14.
56. Алексеев С.Г. Связь показателей пожарной опасности с химическим строением. I. Алканола / С.Г. Алексеев, Н.М. Барбин, К.С. Алексеев, С.А. Орлов // Пожаровзрывобезопасность. – 2010. – Т. 19. – № 5. – С. 23–30.
57. Rowley J. Flammability limits, flash points, and their consanguinity: critical analysis, experimental exploration, and prediction: diss. ... of PhD. / Jeffrey R. Rowley. – M., Brigham Young University, 2010. – 261 p.
58. Алексеев С.Г., Кошелев А.Ю., Барбин Н.М. Связь показателей пожарной опасности с химическим строением. XVI. α,ω -аминоспирты / С.Г. Алексеев, А.Ю. Кошелев, Н.М. Барбин // Пожаровзрывоопасность. – 2014. – Т. 23. – № 12. – С. 13–18.
59. Сорокина Ю.Н., Черникова Т.В., Калач А.В., Калач Е.В., Пищальников А.В. Влияние структуры молекулы на показатели пожароопасности азотсодержащих органических веществ / Ю.Н. Сорокина, Т.В. Черникова, А.В. Калач, Е.В. Калач, А.В. Пищальников // Пожаровзрывобезопасность. – 2013. – Том 22. – № 11. – С. 12-15.
60. Баринов А.М., Махинов К.А., Щербоносова Т.А. Эволюция лекарственных препаратов сквозь призму креационизма / А.М. Баринов, К.А. Махинов, Т.А. Щербоносова // Неврология и психиатрия. – 2016. – № 5 (36). – С. 6-12.

61. Al-Harbi L. M., El-Mossalamy E. H., Obaid, M. A. El-Ries A. Y. Thermal Decomposition of Some Cardiovascular Drugs (Telmisartane, Cilazapril and Terazosin HCL) / Al-Harbi L. M., El-Mossalamy E. H., Obaid, M. A. El-Ries A. Y. // American Journal of Analytical Chemistry. – 2013. – Vol.4. – No.7. – P. 337-342.
62. Priscila C., Beatriz A., Luis Carlos M. Ana P.G.F., E'der T.G. Thermal behavior and decomposition of oxytetracycline hydrochloride / Priscila C., Beatriz A., Luis Carlos M. Ana P.G.F., E'der T.G. // Journal of Thermal Analysis and Calorimetry. – 2015. – Vol. 121(1). – P. 347–352.
63. Yoshida, M.I.; Gomes, E.C.L.; Soares, C.D.V.; Cunha, A.F.; Oliveira, M.A. Thermal Analysis Applied to Verapamil Hydrochloride Characterization in Pharmaceutical Formulations / Yoshida, M.I.; Gomes, E.C.L.; Soares, C.D.V.; Cunha, A.F.; Oliveira, M.A. // Molecules. – 2010. – Vol. 15. – P. 2439-2452.
64. Jelić, D.; Papović, S.; Vraneš, M.; Gadžurić, S.; Berto, S.; Alladio, E.; Gajić, D.; Janković, B. Thermo-Analytical and Compatibility Study with Mechanistic Explanation of Degradation Kinetics of Ambroxol Hydrochloride Tablets under Non-Isothermal Conditions / D. Jelić, Papović, S.; Vraneš, M.; Gadžurić, S.; Berto, S.; Alladio, E.; Gajić, D.; Janković, B. // Pharmaceutics. – 2021. – Vol. 13 (11) – Iss. 1910. – P. 1-29.
65. Circioban, D., Ledeti, I., Vlase, T. et al. Stability evaluation and kinetic study for the atypical antidepressant opipramol / Circioban, D., Ledeti, I., Vlase, T. // Journal of Thermal Analysis and Calorimetry. – 2023. – Vol. 148. – P. 13121–13131.
66. Ramos P.; Raczak B.K.; Silvestri D.; Waclawek S. Application of TGA/c-DTA for Distinguishing between Two Forms of Naproxen in Pharmaceutical Preparations / Ramos P.; Raczak B.K.; Silvestri D.; Waclawek S. // Pharmaceutics. – 2023. – Vol. 15 (6). – Iss. 1689. – P. 1-25.
67. Sovizi M.R. Thermal behavior of drugs / M.R. Sovizi // Journal of Thermal Analysis and Calorimetry. – 2010. – Vol. 102. – P. 285–289.
68. Васин А.Я., Аносова Е.Б. Определение температуры начала экзотермического разложения порошкообразных веществ с помощью дифференциально-термического анализа / А.Я. Васин, Е.Б. Аносова // Успехи

в химии и химической технологии: Сборник научных трудов. – 2006. – Т. XX. – №4 (62). – С. 19-22.

69. Блохина О.А. Изучение термического разложения и пожаровзрывоопасных свойств ряда кубовых красителей и кубозолей: автореф. дис. ... канд. тех. наук: 05.26.01 / Блохина Ольга Анатольевна. – М., – 1991. – 19 с.

70. Максимов Ю.Я., Егорычева Г.И. Исследование состава продуктов термического разложения паров тринитробензола / Ю.Я. Максимов, Г.И. Егорычева // Кинетика и катализ – 1971. – Т. XII. – №4.- С. 821-824.

71. Денисов Е.Т. Константы скорости гомолитических жидкофазных реакций / М.: Наука, 1971. – 711 с.

72. Максимов Ю.Я. Термическое разложение ароматических полинитро соединений в парах / Ю.Я. Максимов // Журнал физической химии. – 1972. – Т. XLVI. – №7. – С. 1726-1731.

73. Mamoru I., Yoshifumi O., Yoshiaki A. Thermal decomposition of aromatic nitro compounds / Mamoru I., Yoshifumi O., Yoshiaki A. // J. Ind. Explos. Soc. – 1990. – Vol. 51. – № 2. – P. 76-82.

74. Максимов Ю.Я. О влиянии агрегатного состояния пар-жидкость на скорость термического распада ароматических полинитросоединений / Ю.Я. Максимов // Журнал физической химии. – 1971. – №4. – С. 793-796.

75. Пиментел Л., Мак-Клеллан О. Водородная связь. / М.: Мир, 1964. – 462 с.

76. Eynard Raul. Contribution a la prevention des inflammations an explosions provogues par e electicite statigus / Eynard Raul // Chemical Industry. – 1984. – Vol.: 5-7. – P. 623-661.

77. Эпштейн Н.А., Воронин В.Г. Исследование взрывопожароопасности химико-технологических процессов в конденсированных фазах из-за саморазогревания веществ и реакционных смесей / Эпштейн Н.А., Воронин В.Г. // Химико-фармацевтический журнал. – 1984. – Т. 18. – № 10. – С. 1250-1256.

78. Schrodter W. Die unter Zondgrenze vov Losemitteln bei hohen Temperaturen / Schrodter W. // Chemical Industry. – 1984. – P. 245-266.
79. Коршак В.В., Виноградова С.В. Зависимость термостойкости полимеров от их химического строения. / Коршак В.В., Виноградова С.В. // Успехи химии. – 1968. – Т. 37. – № 11. – С. 2024-2031.
80. Таубкин С.И. Влияние химической структуры вещества на его горючесть. / Таубкин С.И. // Пожарная профилактика. – 1977. – № 11. – С. 3-12.
81. Таубкин С.И. Пожарная опасность полихлоралканов. Экспресс информация: Пожарная опасность веществ и материалов. / М.: Москва ВНИИПО, 1973. – 18 с.
82. Pitucha, M., Ramos, P., Wojtunik-Kulesza, K. Thermal analysis, antimicrobial and antioxidant studies of thiosemicarbazone derivatives / Pitucha, M., Ramos, P., Wojtunik-Kulesza, K. // Journal of Thermal Analysis and Calorimetry. – 2023. – Vol. 148. – P. 4223–4234.
83. Sarker D, Hossen F, Zahan KE, Haque M, Zamir R, Asraf A. Synthesis, characterization, thermal analysis and antibacterial activity of Cu (II) and Ni(II) complexes with thiosemicarbazone derived from thiophene-2-aldehyde. / Sarker D, Hossen F, Zahan KE, Haque M, Zamir R, Asraf A. // Journal of Materials Science Research and Reviews. – 2020. – Vol. 5(2). – P. 15-25.
84. Bartyzel A, Kaczor AA, Głuchowska H, Pitucha M, Wróbel TM, Matosiuk D. Thermal and spectroscopic studies of 2,3,5,-trisubstituted and 1,2,3,5-tetrassubstituted indoles as non-competitive antagonists of GluK1/GluK2 receptors. / Bartyzel A, Kaczor AA, Głuchowska H, Pitucha M, Wróbel TM, Matosiuk D. // Journal of Thermal Analysis and Calorimetry. – 2018. – Vol.133. – P. 935–944.
85. Chengjie Wu, Jinzong You, Xuejie Wang. Thermal decomposition mechanism and kinetics of gemcitabine / Chengjie Wu, Jinzong You, Xuejie Wang // Journal of Analytical and Applied Pyrolysis. – 2018. – Vol. 130. – P. 118-126.
86. Новикова Л.В., Гаврилюк Л.В., Глинкин М.А. Влияние функциональных групп и заместителей на взрывоопасные свойства порошкообразных

- органических веществ / Новикова Л.В., Гаврилюк Л.В., Глинкин М.А. // Химическая промышленность. – 1973. – № 4 – С. 268-270.
87. Новикова Л.В., Гаврилюк Л.В. Взрыво- и пожароопасные свойства некоторых производных антрахинона / Новикова Л.В., Гаврилюк Л.В. // Исследования в области техники безопасности в химической промышленности. – 1973. – С. 36-41.
88. ГОСТ 12.1.044-89 ССБТ. Пожаровзрывоопасность веществ и материалов. Номенклатура показателей и методы их определения. – М.: Стандартиформ, 1990. – 143 с.
89. Akash, M.S.H., Rehman, K. Differential Thermal Analysis. In: Essentials of Pharmaceutical Analysis. / Muhammad Sajid Hamid Akash, Kanwal Rehman, Springer Nature Singapore Pte Ltd., 2020. – 232 p.
90. Charmas B., Kucio K., Sydorchuk V., Khalameida S., Zięzio M., Nowicka A. Characterization of Multimodal Silicas Using TG/DTG/DTA, Q-TG, and DSC Methods / Charmas B., Kucio K., Sydorchuk V., Khalameida S., Zięzio M., Nowicka A. // Colloids and Interfaces. – 2018. – Vol. 3 – № 1 – P. 6.
91. Ozawa T. Thermal analysis - Review and prospect / Ozawa T. // Thermochimica Acta. – 2000. – Vol. 355. – № 1-2. – P. 35-42.
92. Paulik J., Paulik F., Arnold M. The derivatograph-C / Paulik J., Paulik F., Arnold M. // Journal of thermal analysis. – 1987. – Vol. 32 – № 1. – P. 301-309.
93. Уэдландт У. Термические методы анализа – М.: Мир, 1978. – 526 с.
94. Pooria G. Differential Scanning Calorimetry Techniques: Applications in Biology and Nanoscience / Pooria G., Tahereh T. M., Bijan R. // J Biomol Tech. – 2010. – Vol.21, Iss.4 – P.167-193.
95. Спивак Л. В., Симонов Ю. Н., Дышлюк М. А. Дифференциальная сканирующая калориметрия: новые экспериментальные возможности / Спивак Л. В., Симонов Ю. Н., Дышлюк М. А. // Вестник ПГУ. Физика. – 2019. – №3. – С. 52-57.
96. Fuliaș, A., Ledetî, I., Vlase, G. Thermal degradation, kinetic analysis, and apoptosis induction in human melanoma for oleanolic and ursolic acids / Fuliaș, A.,

- Ledeți, I., Vlase, G. // Journal of Thermal Analysis and Calorimetry. – 2016. – Vol. 125. – P. 759–768.
97. Sopacı S.B., Nazır, H., Emir, E. Thermal kinetic analysis, theoretical thermodynamic calculations and antimicrobial activity of three new energetic materials. / Sopacı S.B., Nazır, H., Emir, E. // Journal of Thermal Analysis and Calorimetry – 2018. – Vol. 131. – P. 3105–3120.
98. ГОСТ 12.1.044-2018 Система стандартов безопасности труда (ССБТ). Пожаровзрывоопасность веществ и материалов. Номенклатура показателей и методы их определения. М.: Стандартинформ, 2019. – 211 с.
99. Васин А.Я. Изучение влияния различных функциональных заместителей и групп на взрывоопасность органических пылей / А.Я. Васин // Химическая промышленность сегодня. – 2007. – № 1. – С. 35-39.
100. Васин А.Я., Блохина О.А., Маринина Л.К. Изучение ингибирующего действия групп $-\text{SO}_3\text{Na}$ на воспламенение аэрозолей ароматических сульфосолей натрия. / А.Я. Васин, О.А. Блохина, Л.К. Маринина // Наука производству – 2004. – № 7. – С. 26-30.
101. Годжелло М.Г. Взрывы промышленных пылей и их предупреждение / М.: изд-во м-ва коммун. хозяйства РСФСР, 1952. – 143 с.
102. Баратов А.Н. Горение-Пожар-Взрыв-Безопасность / М.: ФГУ ВНИИПО МЧС России., 2003. – 364 с.
103. Васин А.Я., Миловидов П.Д., Шушпанов А.Н., Гаджиев Г.Г. Термические характеристики и пожаровзрывоопасность некоторых синтетических фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии / А.Я. Васин, П.Д. Миловидов, А.Н. Шушпанов, Г.Г. Гаджиев // Химическая промышленность сегодня. – 2025. – №2. – С. 25-30.
104. Васин А.Я., Миловидов П.Д., Акинин Н.И., Шушпанов А.Н., Гаджиев Г.Г. Термический анализ и пожаровзрывоопасные свойства новых фармацевтических препаратов / А.Я. Васин, П.Д. Миловидов, Н.И. Акинин, А.Н. Шушпанов, Г.Г. Гаджиев // Химическая промышленность сегодня – 2025. – №3. – С. 46-52.

105. Махалова Д.М., Миловидов П.Д., Васин А.Я. О механизме термического разложения субстанции лекарственного препарата терафтал / Д.М. Махалова, П.Д. Миловидов, А.Я. Васин // Успехи в химии и химической технологии. – 2023. – Том XXXVII. – № 10. – С. 102-104.
106. Васин А.Я., Миловидов П.Д. Термический анализ и пожаровзрывоопасность препарата фотосенс / А.Я. Васин, П.Д. Миловидов // Пожарная и аварийная безопасность: сборник материалов XVIII Международной научно-практической конференции – Иваново: Ивановская пожарно-спасательная академия ГПС МЧС России. – 2023. – С. 779-783.
107. Васин А.Я., Тимофеева В.А., Миловидов П.Д., Гаджиев Г.Г. Оценка пожаровзрывоопасных свойств лекарственного препарата элсультавирин натрия / А.Я. Васин, В.А. Тимофеева, П.Д. Миловидов, Г.Г. Гаджиев // Техногенная и природная безопасность. Медицина катастроф. SAFETY-2023: Сборник научных трудов VII Всероссийской конференции с международным участием: ФГБОУ ВО Вавиловский университет. – Саратов, ООО «ЦеСАин». – 2023. – С. 168-173.
108. Махалова Д.М., Миловидов П.Д., Васин А.Я. Пожаровзрывоопасные свойства препарата терафтал / Д.М. Махалова, П.Д. Миловидов, А.Я. Васин // Химические аспекты техносферной безопасности: от инноваций до внедрения. Сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 190-летию со дня рождения Д.И. Менделеева. – 2024. – С. 118-223.
109. Миловидов П.Д., Тимофеева В.А., Васин А.Я., Шушпанов А.Н. Оценка пожароопасных свойств новой фармацевтической композиции Н027-4289 / П.Д. Миловидов, В.А. Тимофеева, А.Я. Васин, А.Н. Шушпанов // VI Международная научно-практическая конференция молодых ученых по проблемам техносферной безопасности: материалы конференции. – 2024. – С. 80-85.
110. Сахацкая А.В., Васин А.Я., Миловидов П.Д. Пожаровзрывоопасные свойства лекарственного препарата Равидасвир / А.В. Сахацкая, А.Я. Васин,

П.Д. Миловидов // VI Международная научно-практическая конференция молодых ученых по проблемам техносферной безопасности: материалы конференции. – 2024. – С. 85-89.

111. Батогова Д.М., Миловидов П.Д., Васин А.Я. Пожаровзрывоопасность нового лекарственного препарата авиандр / Д.М. Батогова, П.Д. Миловидов, А.Я. Васин // Успехи в химии и химической технологии. – 2024. – Том XXXVIII. – №10. – С. 118 – 121.

112. Миловидов П.Д., Тимофеева В.А., Васин А.Я. Термическое разложение и пожаровзрывоопасные свойства препарата Н027-4289 / П.Д. Миловидов, В.А. Тимофеева, А.Я. Васин // Успехи в химии и химической технологии. – 2024. – Том XXXVIII, № 10. – С. 121-124.

113. Васин А.Я., Миловидов П.Д., Махалова Д.М. Термический анализ и пожаровзрывоопасность некоторых новых субстанций лекарственных препаратов / А.Я. Васин, П.Д. Миловидов, Д.М. Махалова // Успехи в специальной химии и химической технологии. Материалы конференции. – 2025. – С. 277 – 281.

114. Батогова Д.М., Тимофеева В.А., Васин А.Я., Шушпанов А.Н., Гаджиев Г.Г. Оценка пожаровзрывоопасных свойств лекарственного препарата терафтал / Д.М. Батогова, В.А. Тимофеева, А.Я. Васин, А.Н. Шушпанов, Г.Г. Гаджиев // V международная научно-практическая конференция молодых ученых по проблемам техносферной безопасности: материалы конференции. – 2022. – С. 111-115.

Приложение 1. Данные качественного и количественного анализа для исследуемых соединений

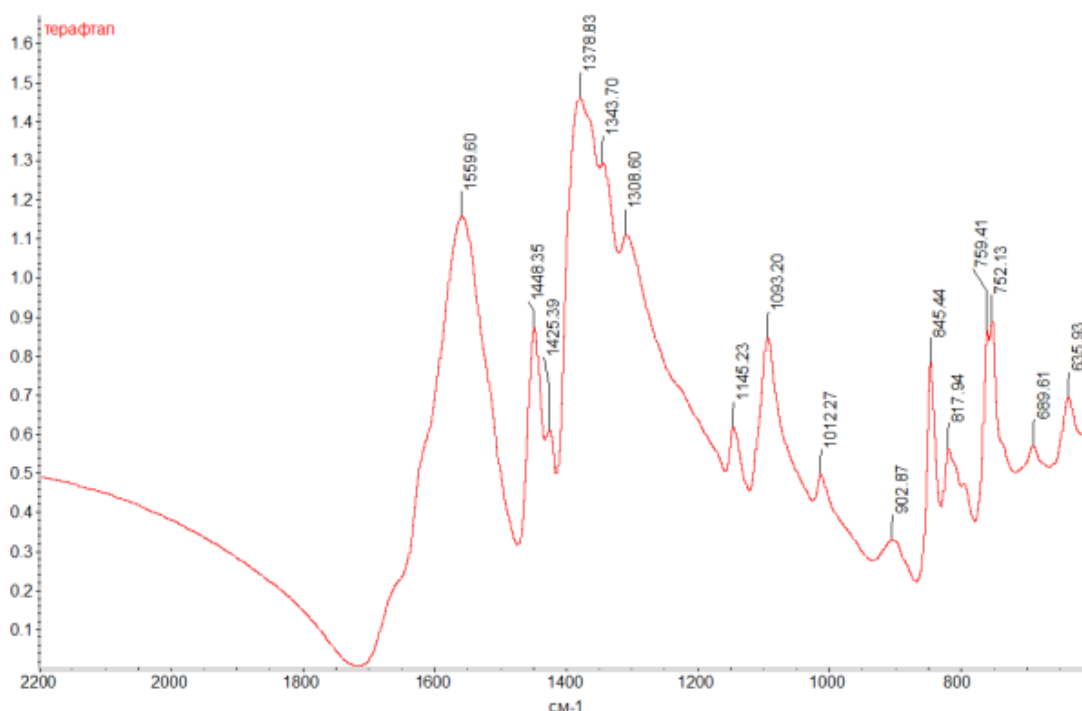


Рисунок П.1.1 – ИК-спектр терафтала

Таблица П.1.1 – Расшифровка ИК-спектра терафтала

Группа / связь	Волновые числа из литературных источников, см ⁻¹	Волновые числа экспериментальные, см ⁻¹
Пирролы	ν , ~ 1565	1560
Ароматические кольца	ν , 1525 – 1475, 1465-1440	1448
–C=C– (аром.)	ν , 1600-1440	1448
–C=N– (цикл.)	ν , 1580 ± 30	1560
–C–C– (изоиндол)	ν , 1424, 1340	1425, 1343
–C–N– (изоиндол)	ν , 1305 δ , 1150	1309 1145
–C–H– (аром.)	δ , 1085, 770-735	1093, 759, 752
–C–O (карбоксил-анион)	ν , ~ 1390	1379

(примечания: ν – валентные, δ – деформационные)

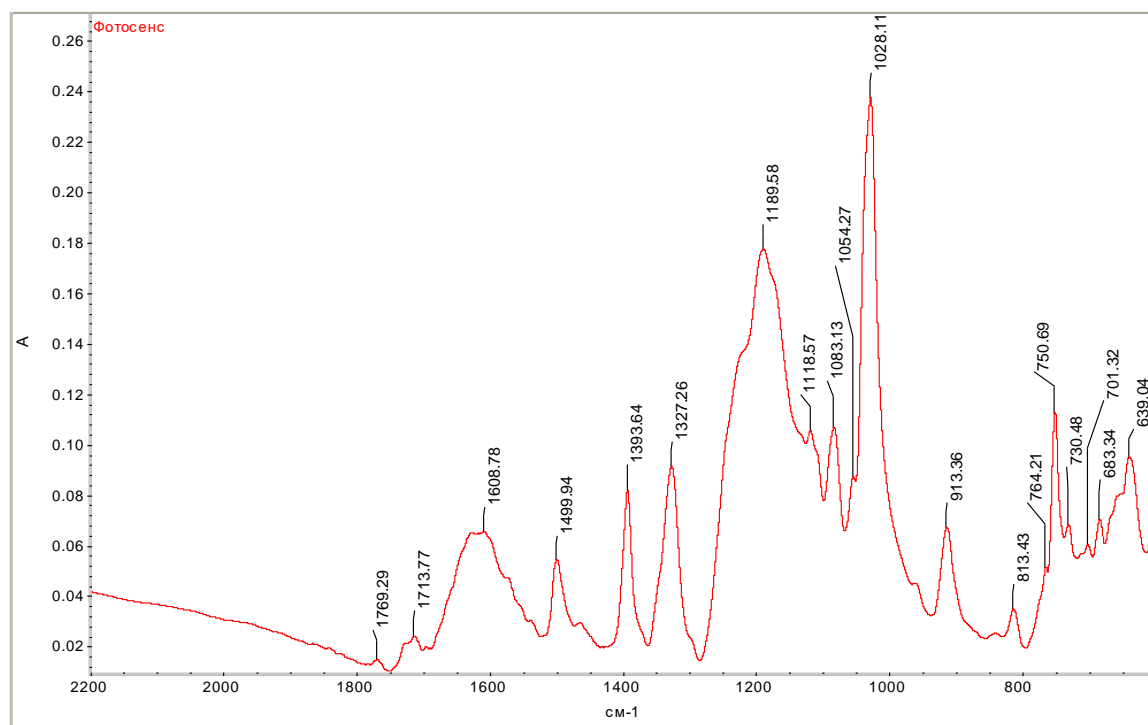


Рисунок П.1.2 – ИК-спектр фотосенса

Таблица П.1.2 – Расшифровка ИК-спектра фотосенса

Группа / связь	Волновые числа из литературных источников, см ⁻¹	Волновые числа экспериментальные, см ⁻¹
Ароматические кольца	1525-1475	1499
Пирролы	~1500	1499
–C=N– (цикл.)	ν , 1580 ± 30	1608
–C-N– (изоиндол)	ν , 1305 ± 55	1327

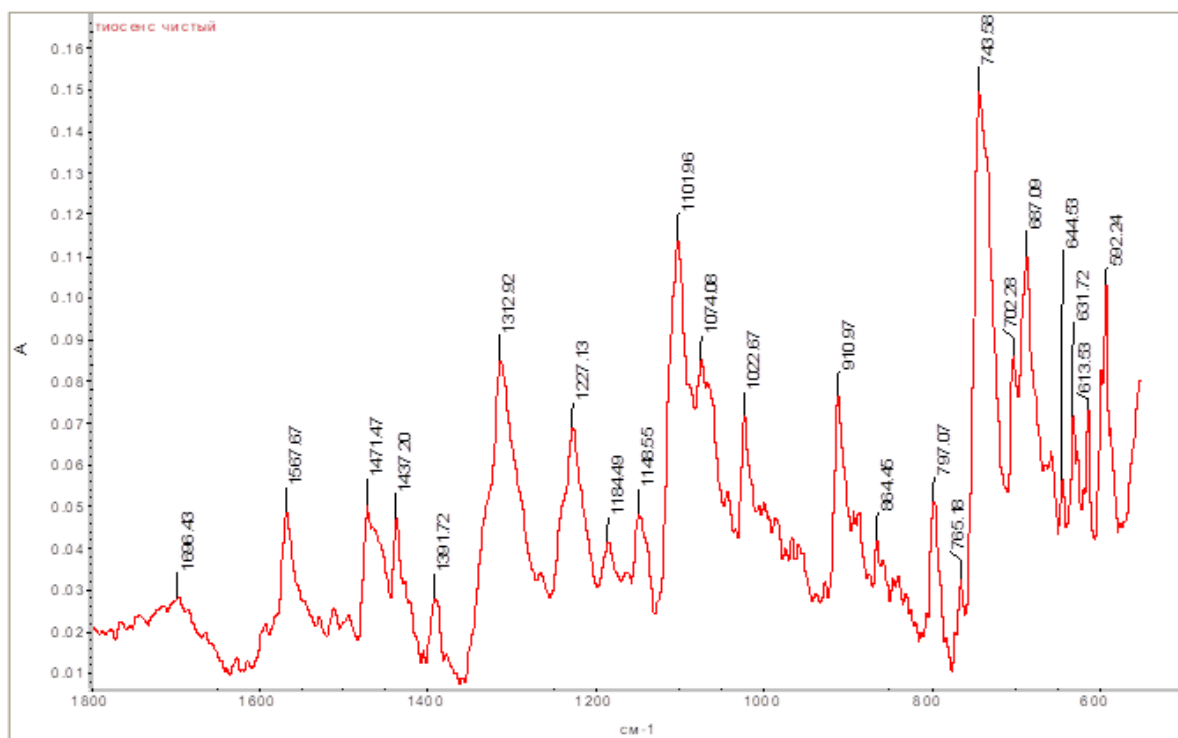


Рисунок П.1.3 – ИК-спектр тиосенса

Таблица П.1.3 – Расшифровка ИК-спектра тиосенса

Группа / связь	Волновые числа из литературных источников, см ⁻¹	Волновые числа экспериментальные, см ⁻¹
Монозамещенные ароматические соединения, 1,3-, 1,2,3- и 1,3,5-замещ.	d, 1110-1070	1101,96
Имины	v, 1700 – 1590	1696,43
Пирролы	~1565 (пер)	1567,66
–C–N– (изоиндол)	v, 1305 ± 55	1312,92
Сульфиды	v, 710 – 580	687,09

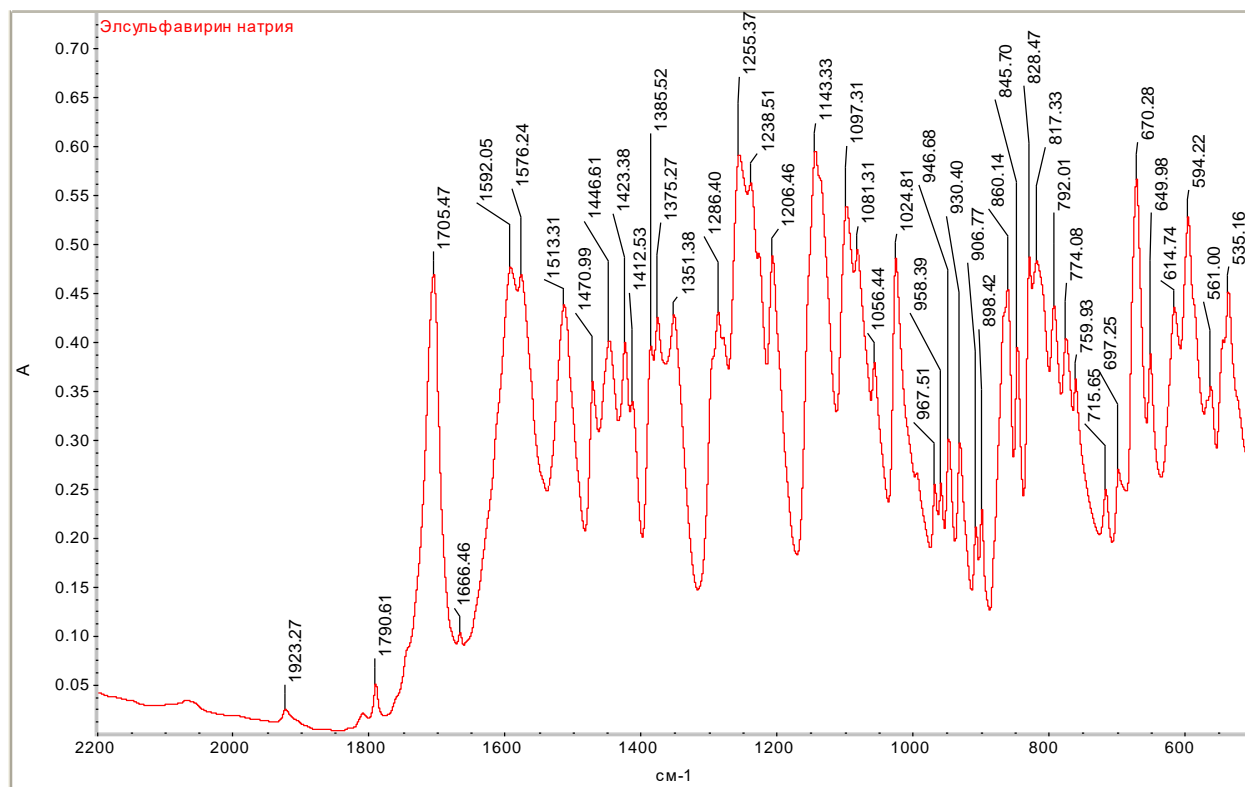


Рисунок П.1.4 – ИК-спектр элсульфавирин натрия

Таблица П.1.4 – Расшифровка ИК-спектра элсульфавирин натрия

Группа / связь	Волновые числа из литературных источников, см ⁻¹	Волновые числа экспериментальные, см ⁻¹
C-C _{аром}	1450-1490	1471
	1575-1600	1576
CNH в амидах	≈1250	1255
Вторичные ароматические амины	1280-1350	1286
Вторичные амиды	1680-1630	1666
Вторичные амины R ₂ NH ₂	1650-1550	1592
S=O	895-910	898, 907
	980-1225	1206

Продолжение таблицы П.1.4 – Расшифровка ИК-спектра элсульфавирина натрия

C-F	1000-1110	1081
C-Cl	≈650	650
C-Br	≈560	561
Насыщенные кетоны	1705-1725	1705
Эфирная связь -C-O-C-	1050-1300	1097, 1143

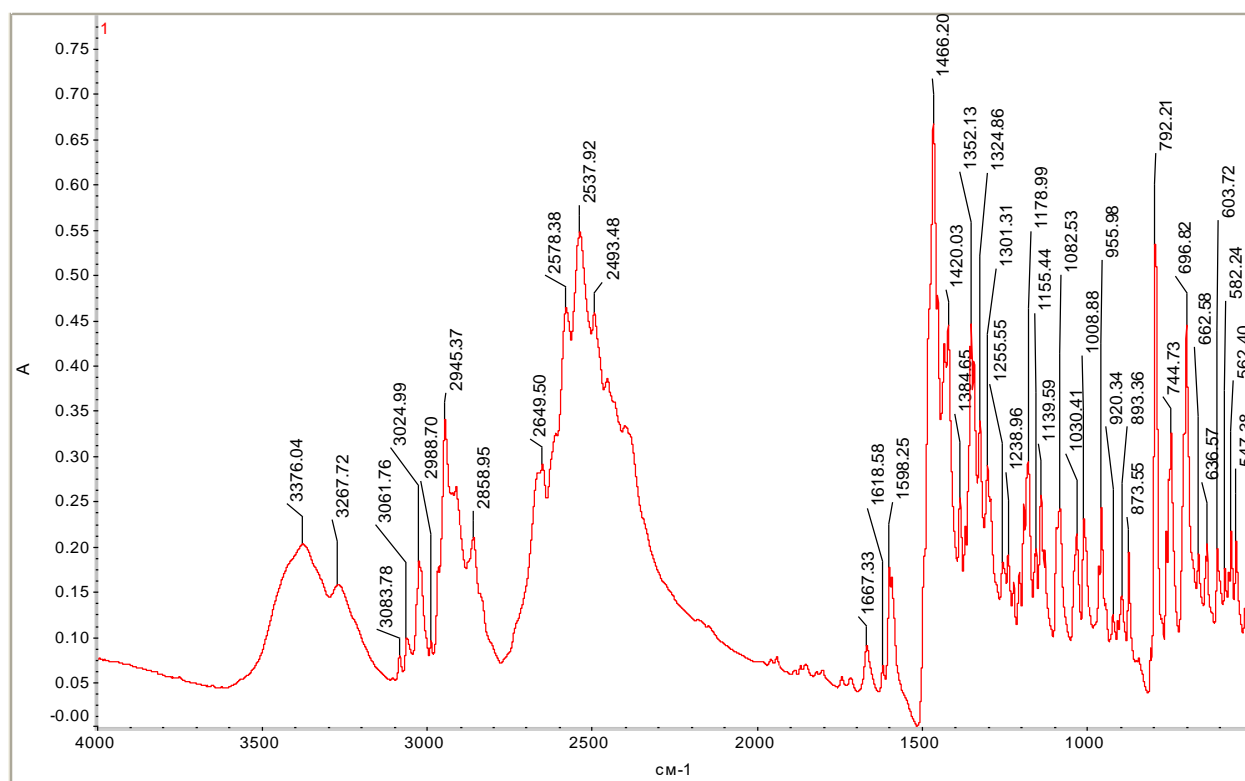


Рисунок П.1.5 – ИК-спектр маритупирдина

Таблица П.1.5 – Расшифровка ИК-спектра маритупирдина

Группа / связь	Волновые числа из литературных источников, см ⁻¹	Волновые числа экспериментальные, см ⁻¹
Ароматические кольца	ν , 1465–1440	1466
Пирролы	ν , ~1565	1598
–CH ₂ –	ν , 2870–2845	2858
–CH ₃	ν , 2975–2950	2945

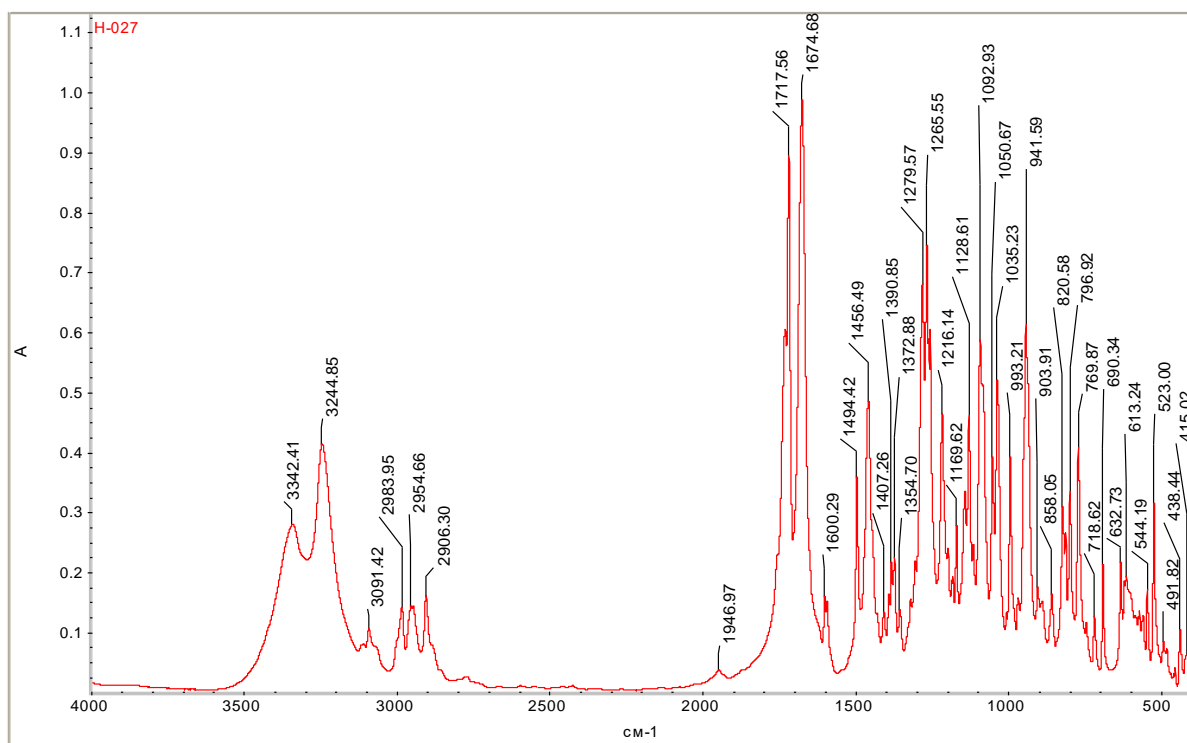


Рисунок П.1.6 – ИК-спектр образца H027-4289

Таблица П.1.6 – Расшифровка ИК-спектра образца H027-4289

Группа / связь		Волновые числа из литературных источников, см ⁻¹	Волновые числа экспериментальные, см ⁻¹
Алифатический фрагмент	-CH ₂ -	δ, (ср.) 1480-1440	1456
	-CH ₃	δ _s (с.) 1385-1370	1373, 1390
	N-CH ₂ -	1400-1440	1407
R-O-H		δOH (шир.) 1450-1250,	1391
Вторичный амин		3500-3300, сл.	3324
Сложный эфир		1300-1250, с., шир.	1279
-C=O		1680-1660, с	1675,
		1715-1695, с	1718
-C-F		1110-1000, с.	1093
Бензол		1600-1575, перем. инт.	1600
Фосфиты (RO) ₃ P		855-875, νPO	858, 903

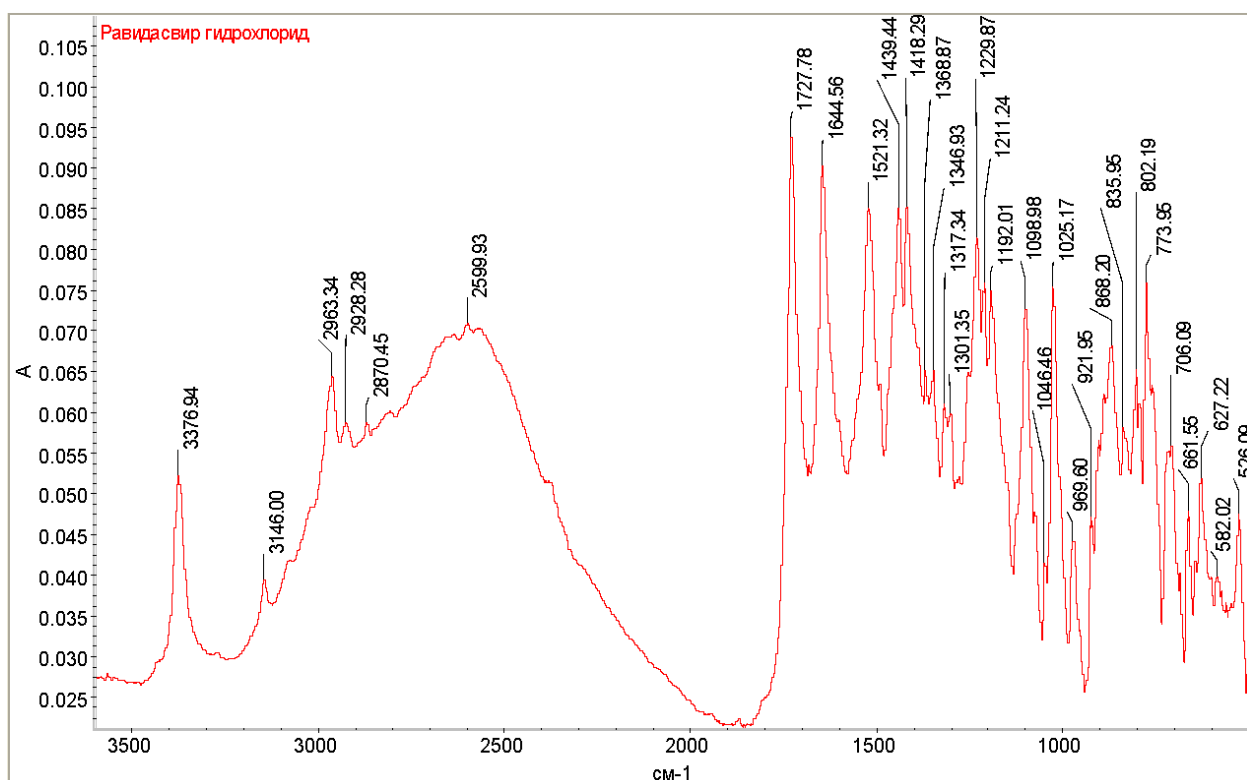


Рисунок П.1.7 – ИК-спектр равидасвира

Таблица П.1.7 – Расшифровка ИК-спектра равидасвира

Группа / связь	Волновые числа из литературных источников, см ⁻¹	Волновые числа экспериментальные, см ⁻¹
-CONHR	ν , 3330-3070	3146
Алканы	ν , 3000-2860	2963, 2928, 2871
Нафталин	ν , 1500–1400	1439, 1418
Вторичные амины R_2NH_2	ν , 1650-1550	1645
Уретаны (RR'N-COOR)	ν , 1800–1700	1727
C=N в цикле	ν , 1660–1480	1521
Сложный эфир алифатический	ν , 1255–1185	1211, 1192
Ar-NH-R	ν , 3410-3390	3377

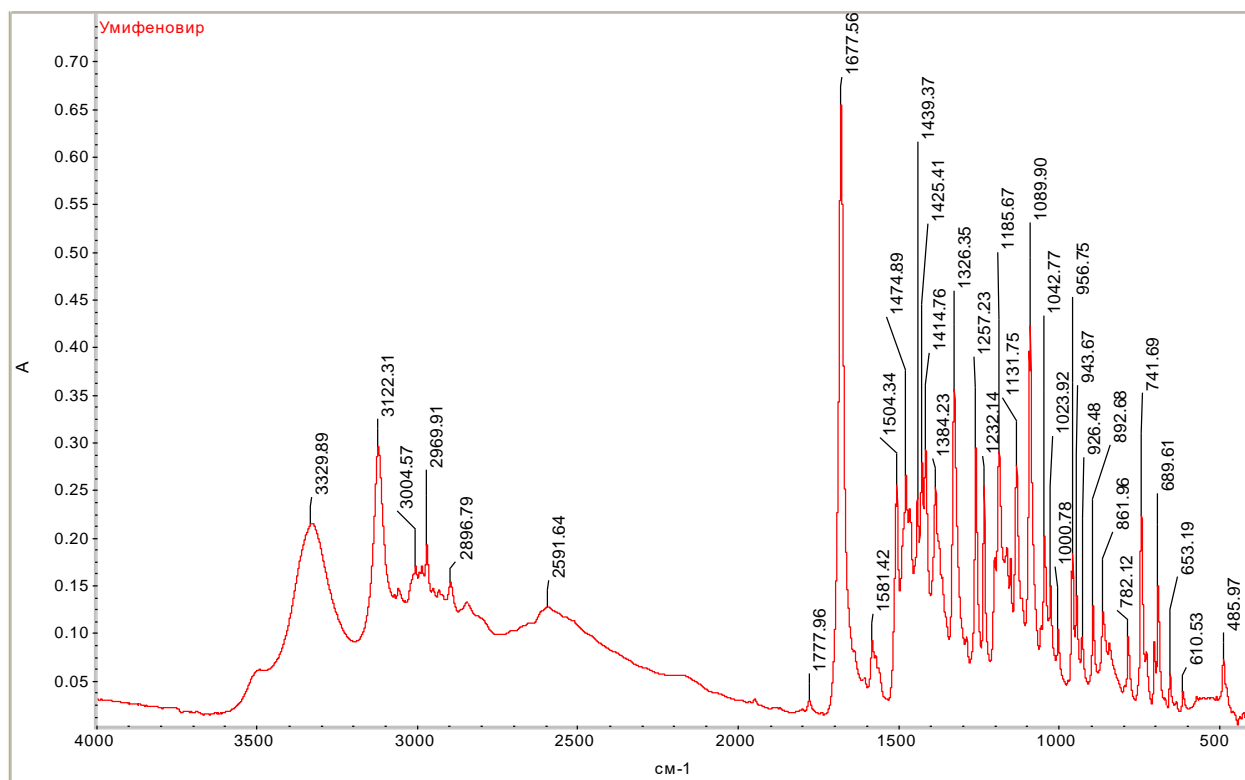


Рисунок П.1.8 – ИК-спектр умифеновир гидрохлорида

Таблица 1.8 – Расшифровка ИК-спектра умифеновира гидрохлорида

Группа/связь	Литературные значения, см ⁻¹	Экспериментальные значения, см ⁻¹
C=C (аром.)	ν , 1600-1450	1474, 1581
C-H (алиф.)	ν , 3000-2850 δ , 1470-1350	2969 1384
C-H (аром.)	ν , 3010-3000 δ , 900-650	3004 892, 861
C-C (алиф.)	ν , 1050 \pm 10	1042
C-N (в алифатических аминах)	ν , 1230 \pm 50	1232
CN (индол)	ν , 1400-1300	1326
C=C (индол) / перекрытие с C=C аром.	ν , 1650-1450	1474, 1504, 1581
O-H	ν , 3670-3000	3329

Продолжение таблицы 1.8 – Расшифровка ИК-спектра умифеновира гидрохлорида

C-Br	ν , 650-600	610
C-S	ν , 700-630	653
C=O (эфирная)	ν , 1750-1700	1678
C-O (эфирная)	ν , 1260-1150	1257

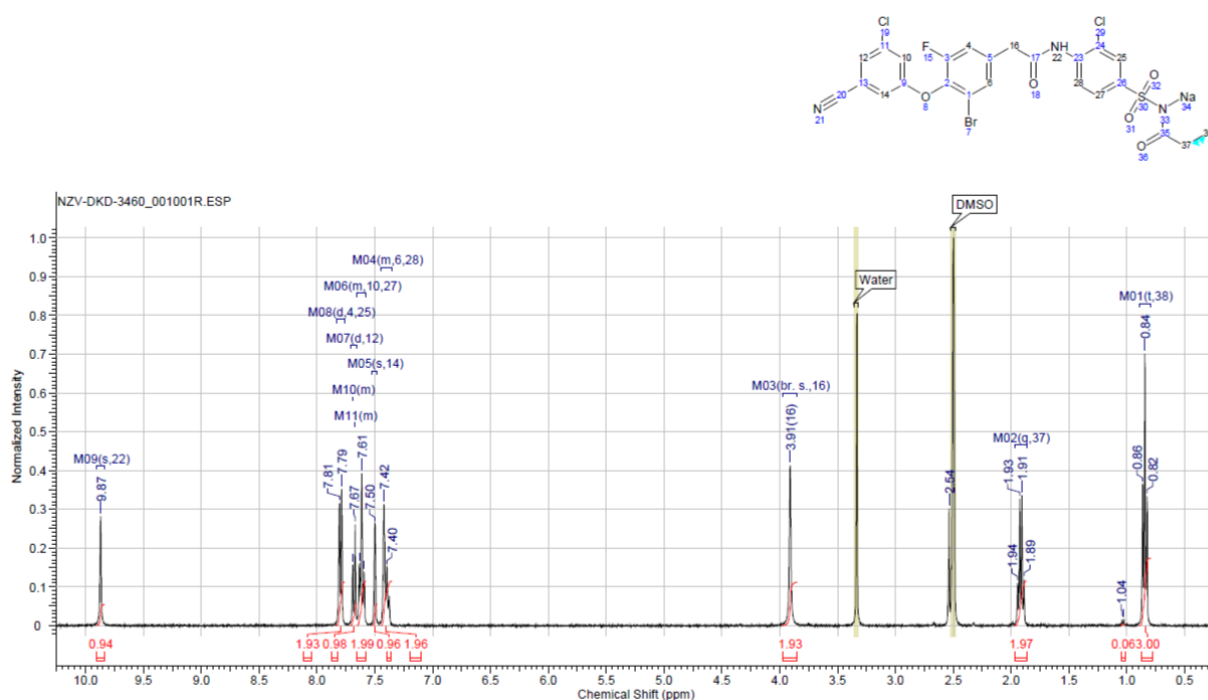
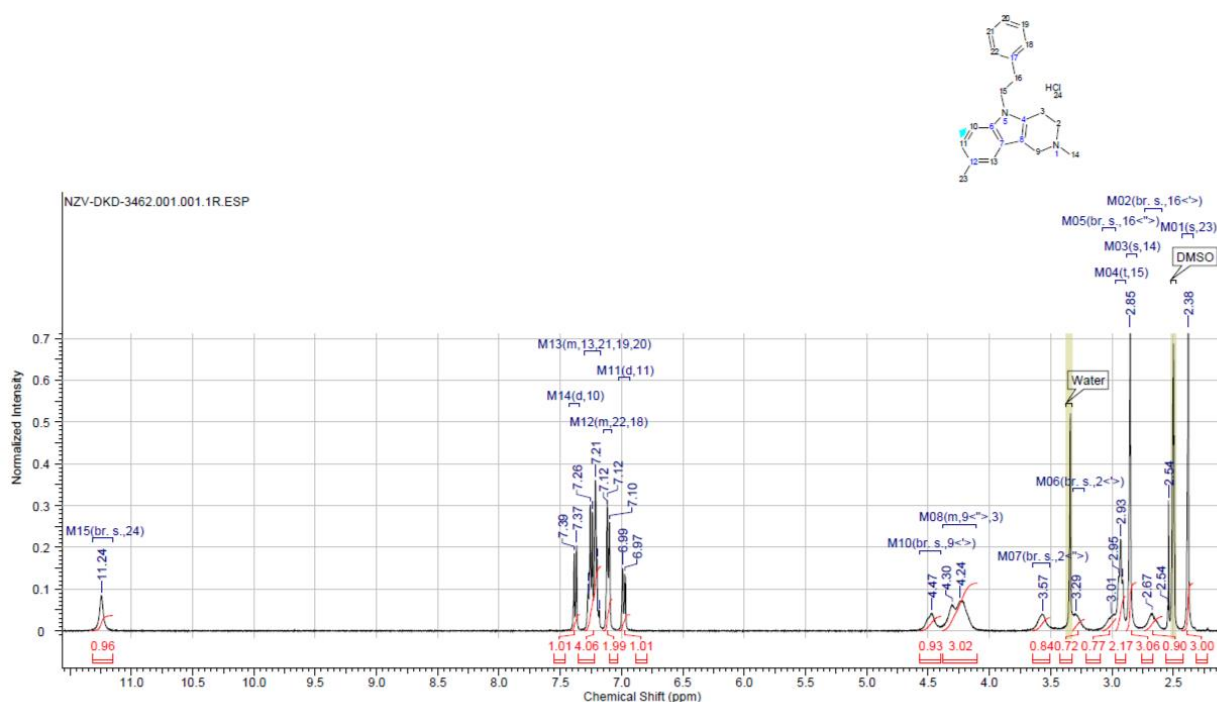
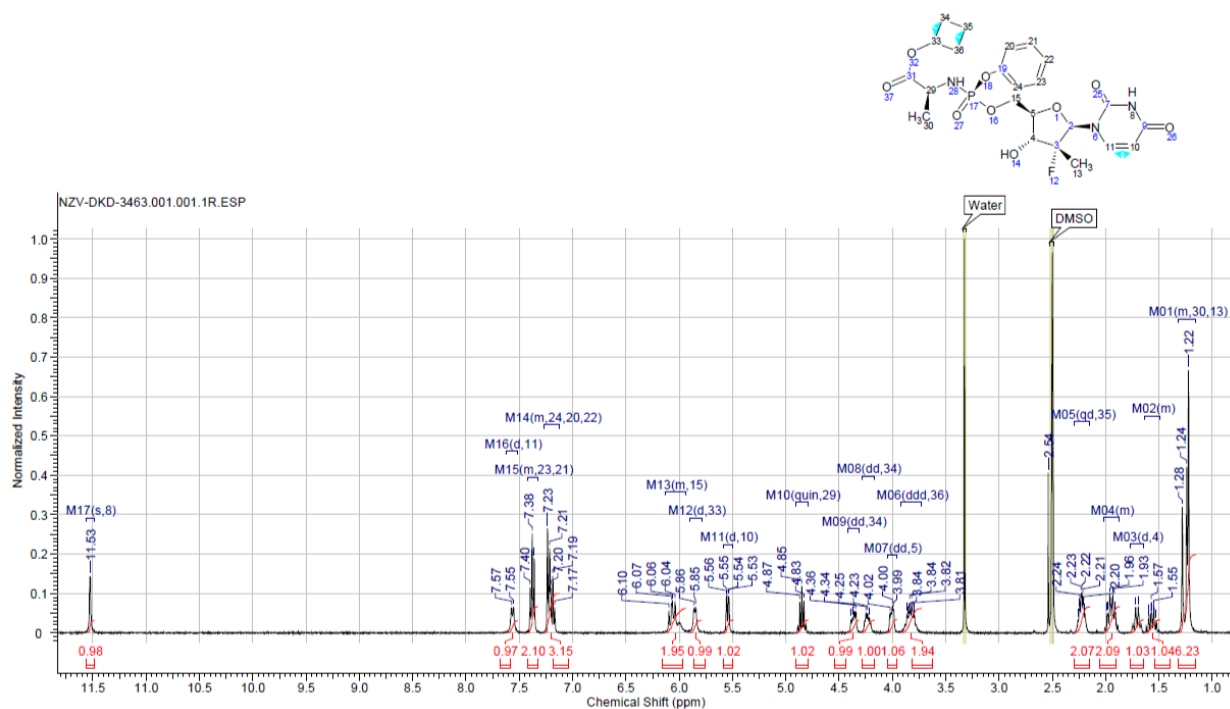


Рисунок П.1.9 – ^1H ЯМР-спектр элсульфавирина натрия

Расшифровка ^1H ЯМР спектра элсульфавирина натрия: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 9.87 (s, 1H), 7.80 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 1.92 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 0.84 (t, $J=7.6$ Hz, 3H).

Рисунок П.1.10 – ^1H ЯМР-спектр маритупирдина

- Расшифровка ^1H ЯМР спектра маритупирдина: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 11.24 (br.s., 1H), 7.38 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.30 - 7.17 (m, 4H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 6.98 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.47 (br.s., 1H), 4.40 – 4.12 (m, 3H), 3.57 (br.s., 1H), 3.29 (br.s., 1H), 3.01 (br.s., 1H), 2.93 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.67 (br.s., 1H), 2.38 (s, 3H).

Рисунок П.1.11 – ^1H ЯМР-спектр N027-4289

Расшифровка ^1H ЯМР спектра образца H027-4289: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 11.53 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H), 7.42 - 7.32 (t, 2H), 7.27 - 7.12 (m, 3H), 6.13 - 5.94 (m, 2H), 5.85 (d, $J = 6.36$ Hz, 1H), 5.54 (d, $J = 7.95$ Hz, 1H), 4.85 (quin, $J = 7.50$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 11.95, 6.0$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 12.32, 5.66$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 10.30, 4.02$ Hz, 1H), 3.83 (dq, $J = 17.33, 7.18, 2.87$ Hz, 2H), 2.23 (dq, $J = 7.30, 4.40$ Hz, 2H), 2.02 - 1.87 (m, 2H), 1.70 (dt, $J = 10.03, 2.40$ Hz, 1H), 1.63 - 1.49 (m, 1H), 1.32 - 1.16 (m, 6H)

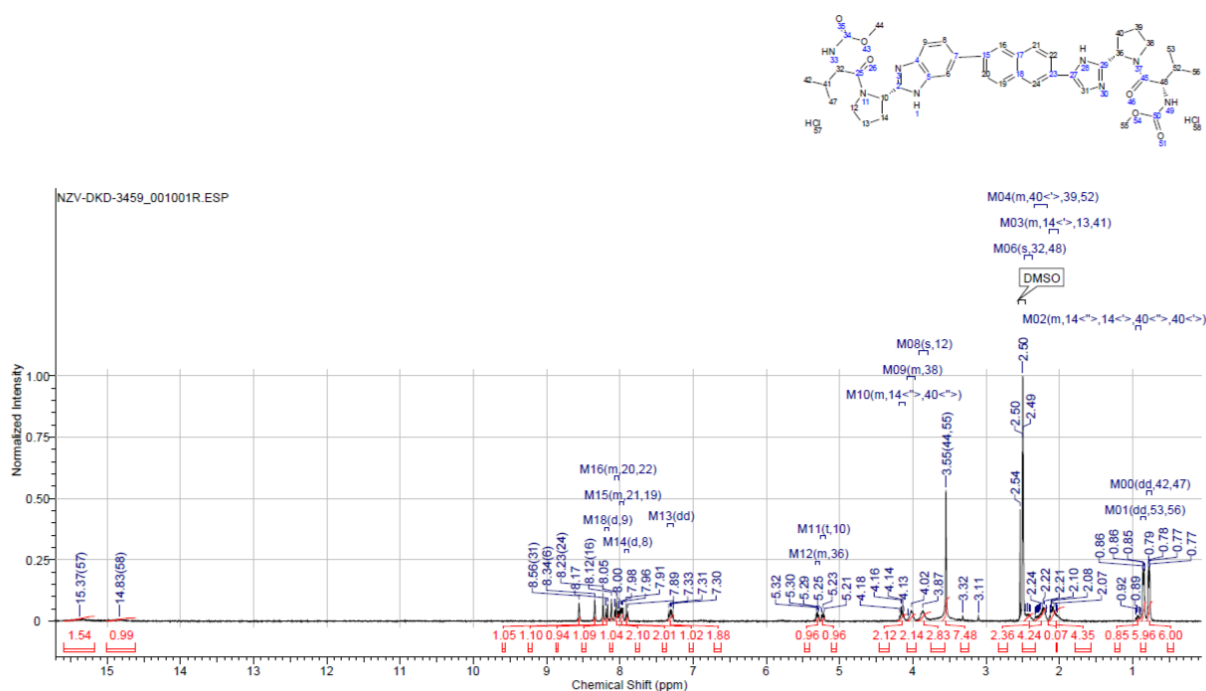


Рисунок П.1.12 – ^1H ЯМР-спектр равидасвира дигидрохлорида

Расшифровка ^1H ЯМР спектра равидасвира дигидрохлорида: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 15.37 (br.s., 1H), 14.83 (br.s., 1H), 8.56 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.09-8.01 (m, 2H), 8.01-7.94 (m, 2H), 7.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.37-7.25 (m, 2H), 5.34-5.27 (m, 1H), 5.26-5.19 (m, 1H), 4.20-4.11 (m, 2H), 4.07-3.97 (m, 2H), 3.92-3.80 (m, 3H), 3.55 (s, 6H), 2.47-2.37 (m, 2H), 2.35-2.16 (m, 4H), 2.15-2.02 (m, 4H), 0.97-0.89 (m, 1H), 0.85 (dd, $J = 6.7, 2.8$ Hz, 6H), 0.78 (dd, $J = 6.7, 2.1$ Hz, 6H).

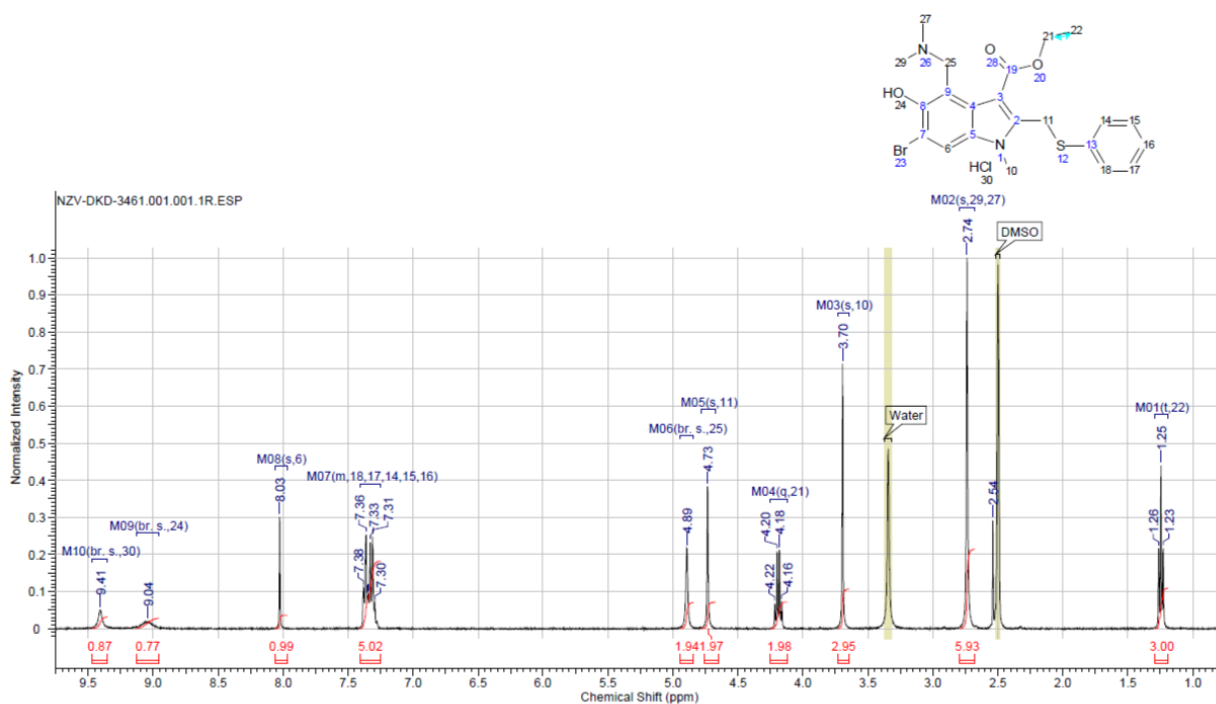


Рисунок П.1.13 – ¹H ЯМР-спектр умифеновира гидрохлорида

Расшифровка ¹H ЯМР спектра умифеновира: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 9.41 (br.s., 1H), 9.04 (br.s., 1H), 8.03 (s, 1H), 7.41 - 7.25 (m, 5H), 4.89 (br.s., 2H), 4.73 (s, 2H), 4.19 (q, *J*=7.1 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.74 (s, 6H), 1.25 (t, *J*=7.1 Hz, 3H).

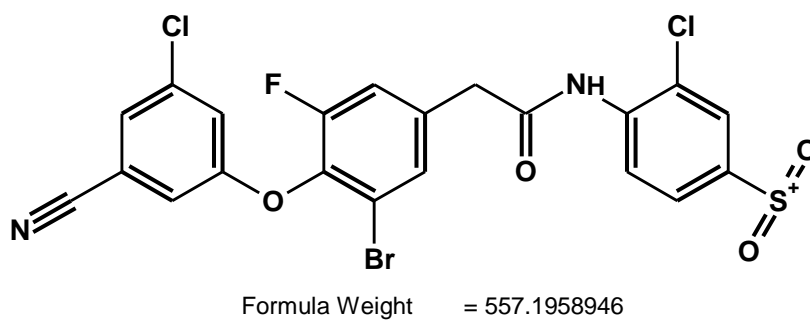
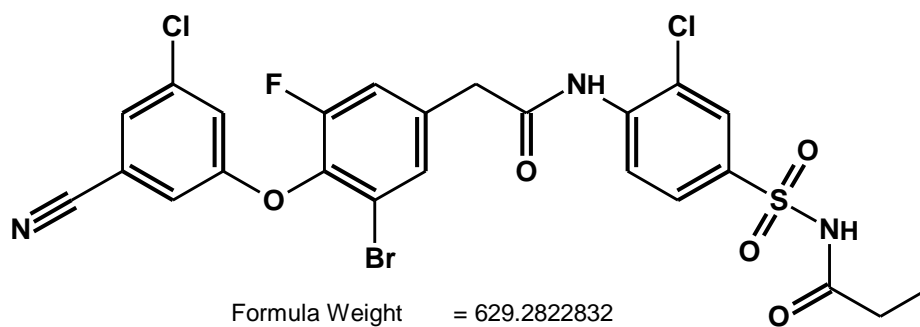
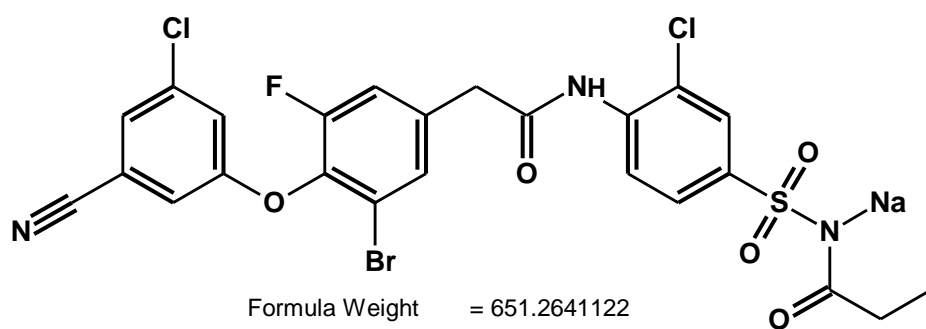
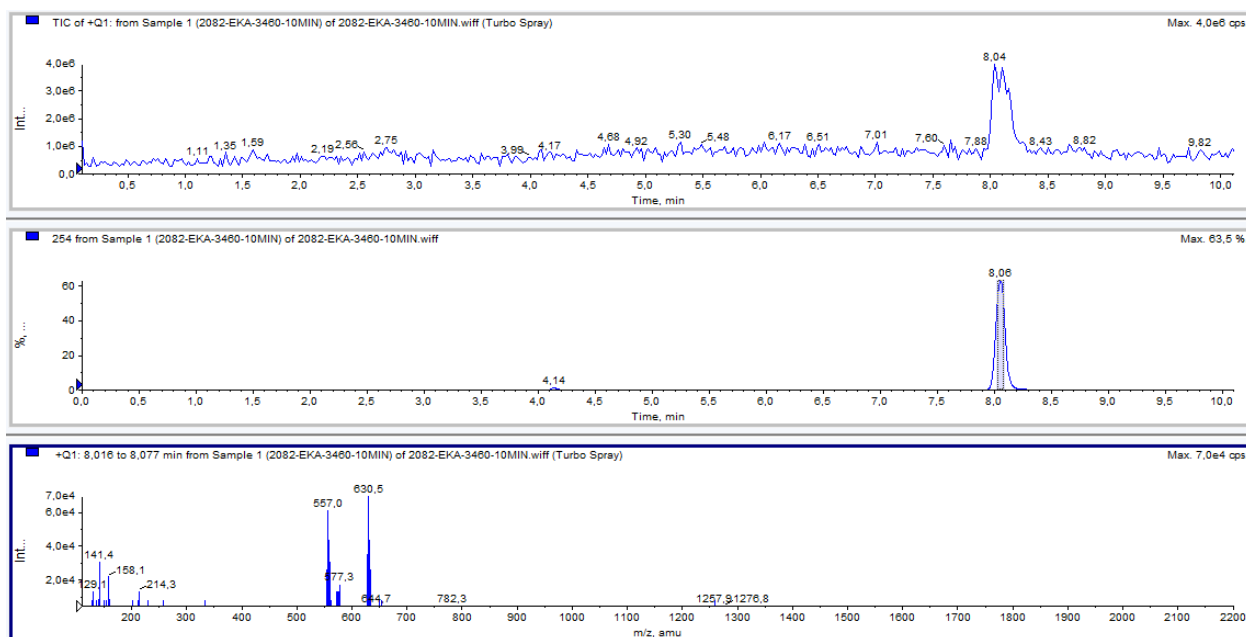


Рисунок П.1.14 – Результаты ВЭЖХ анализа с масс-детекцией для лекарственного препарата элсульфавирин натрия, интерпретация ионизированных частей элсульфавирина

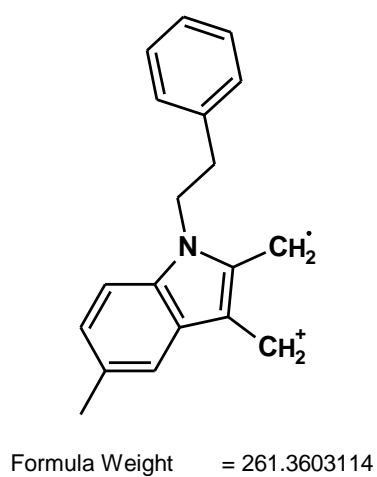
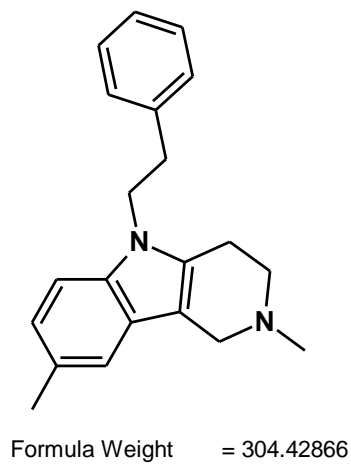
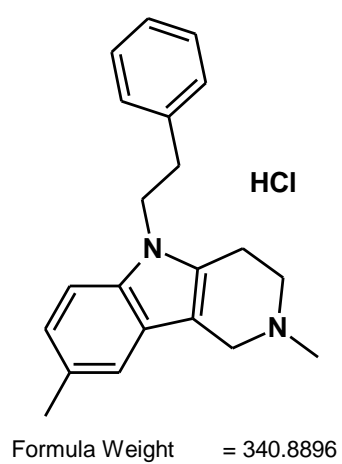
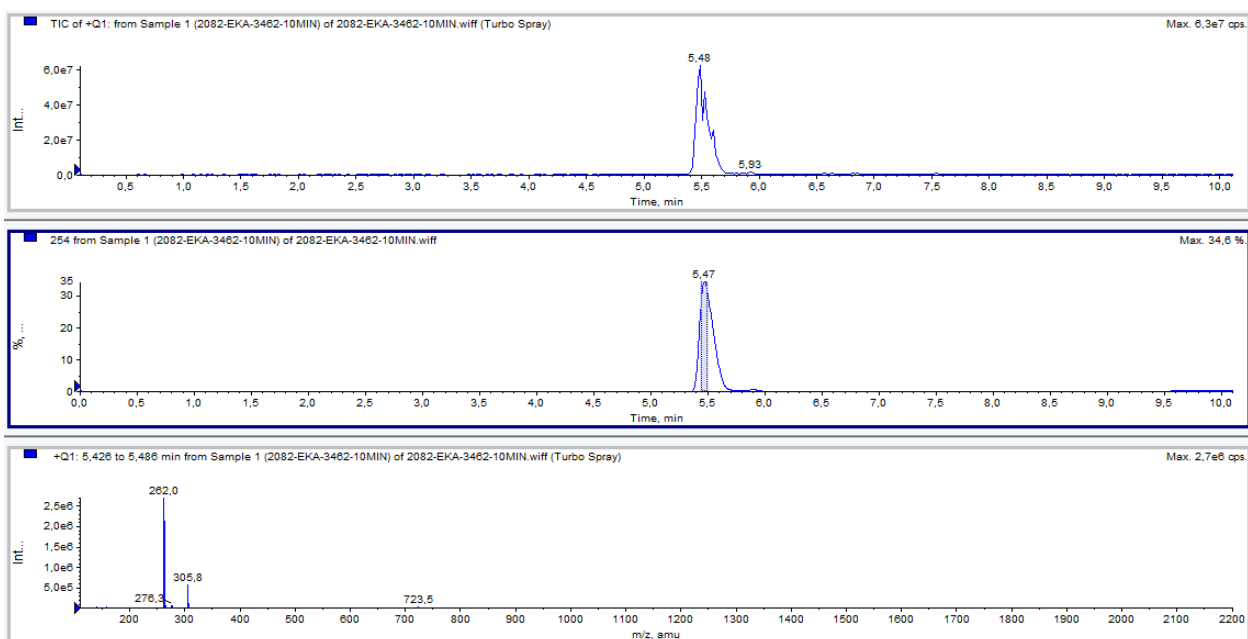


Рисунок П.1.15 — Результаты ВЭЖХ анализа с масс-детекцией для лекарственного препарата маритупирдин, интерпретация ионизированных частей маритупирдина

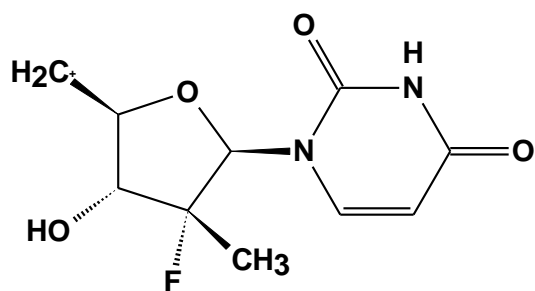
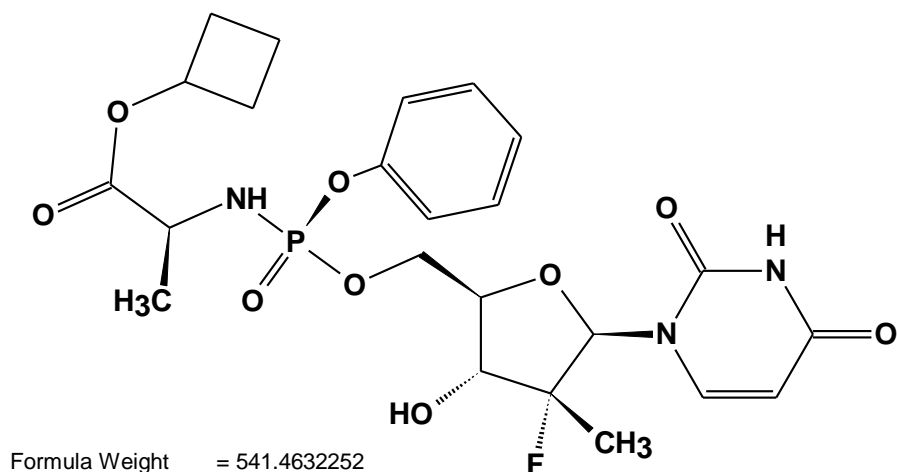
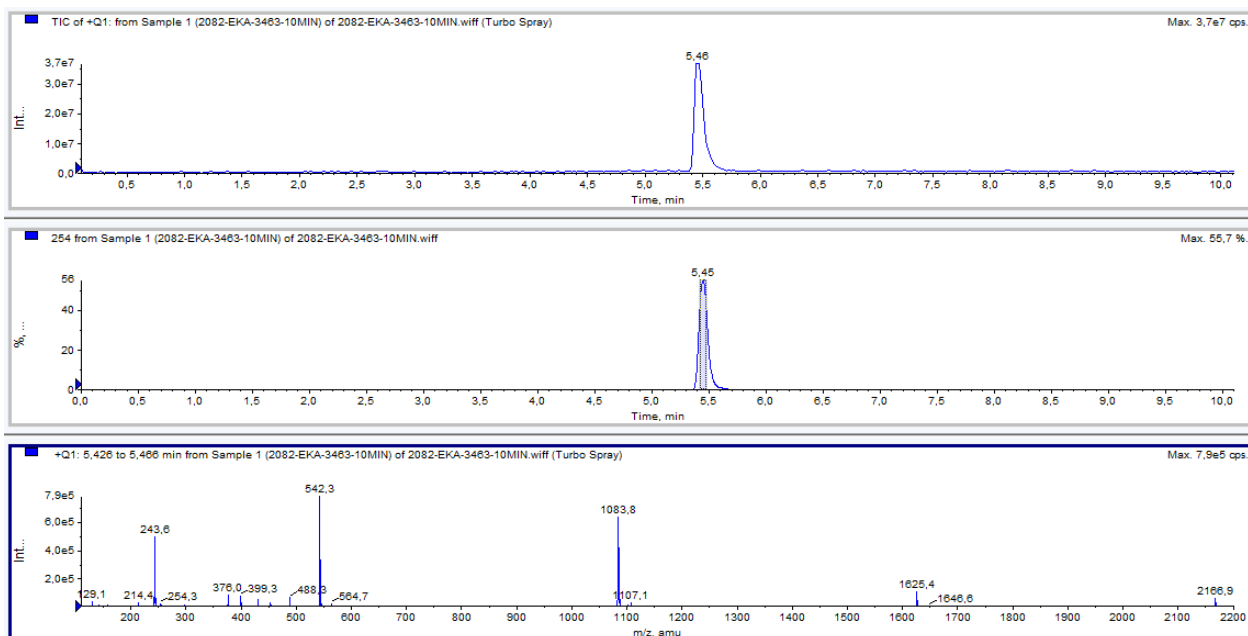


Рисунок П.1.16 – Результаты ВЭЖХ анализа с масс-детекцией для лекарственного препарата Н027-4289, интерпретация ионизированных частей Н027-4289

3459

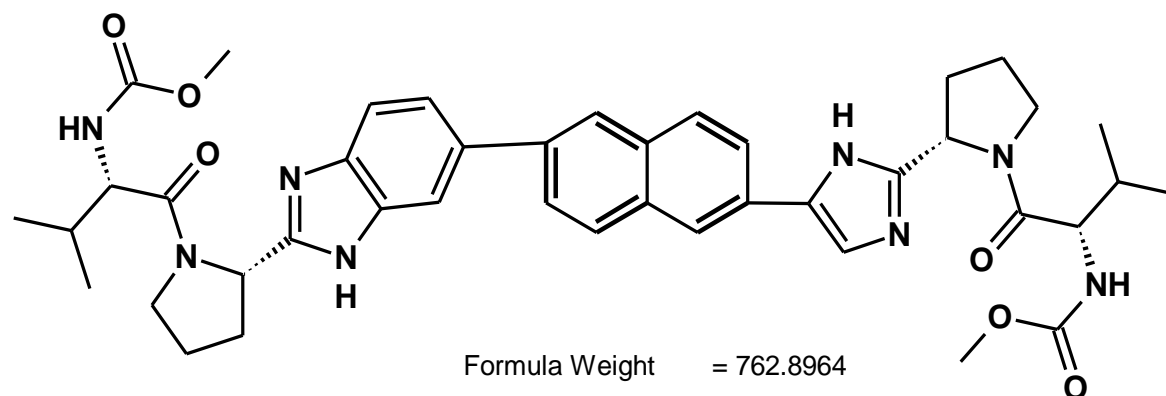
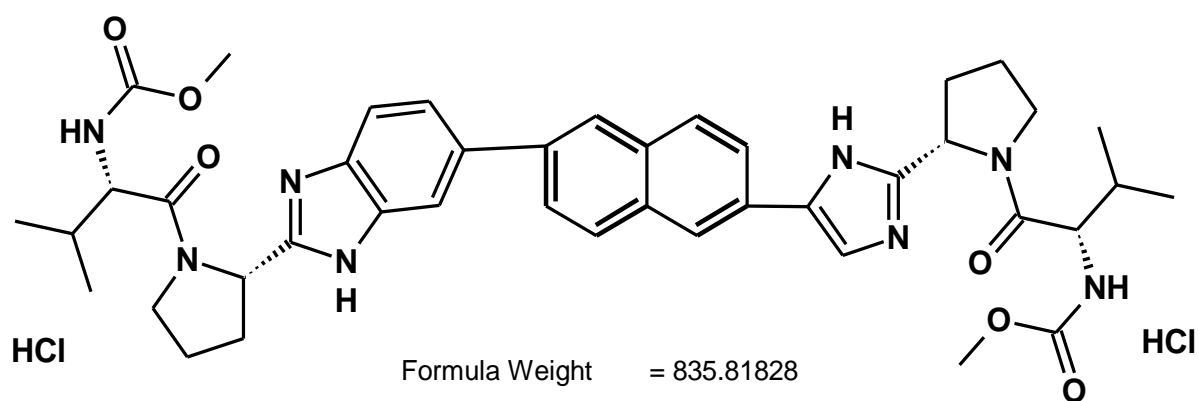
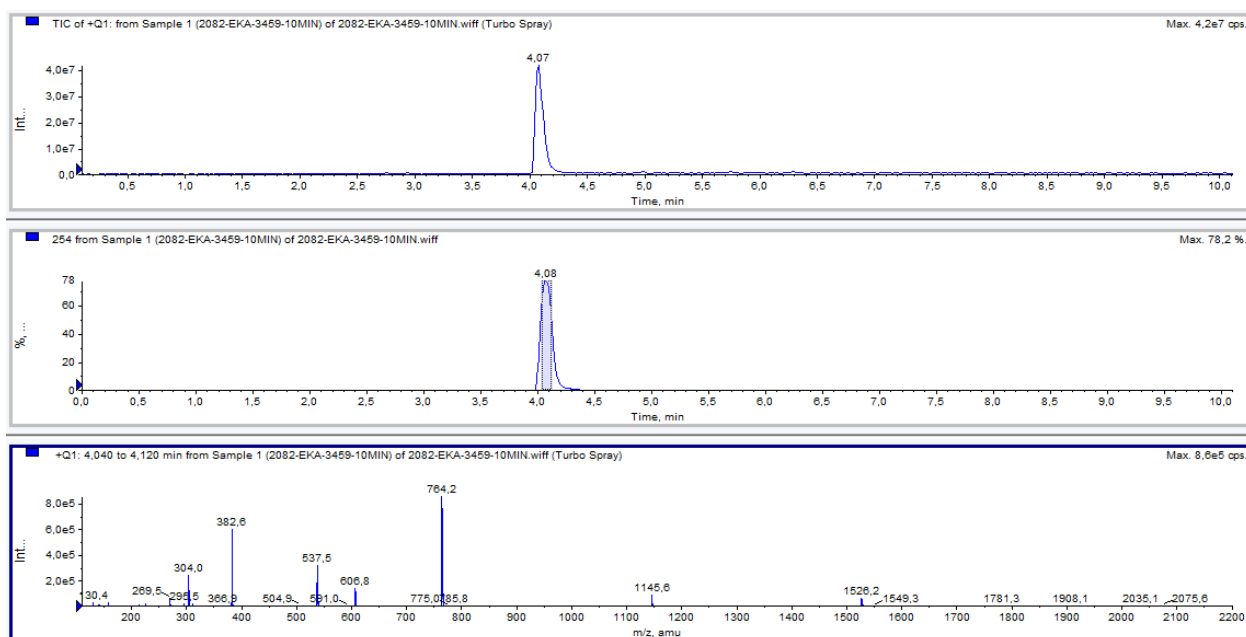
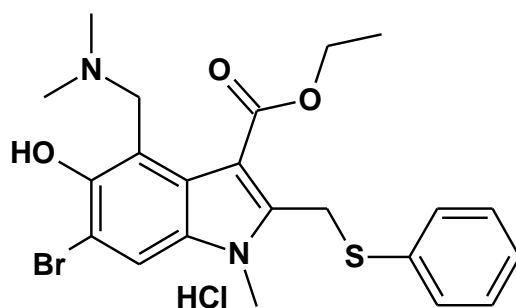
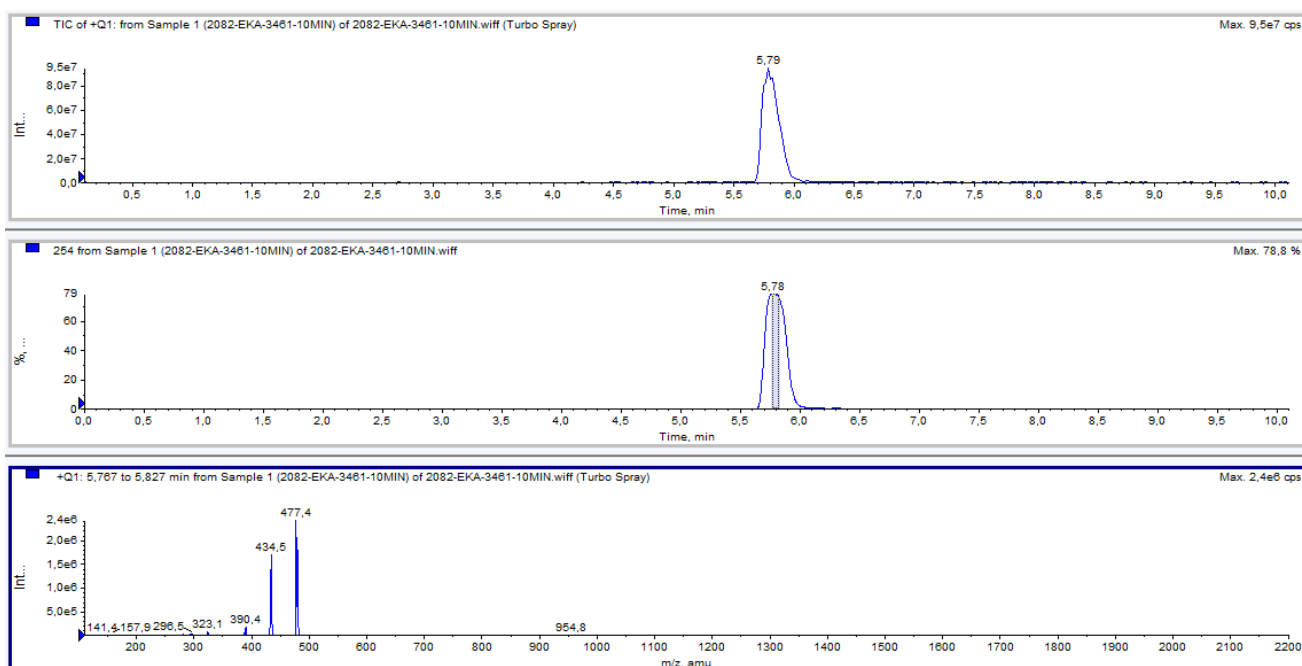
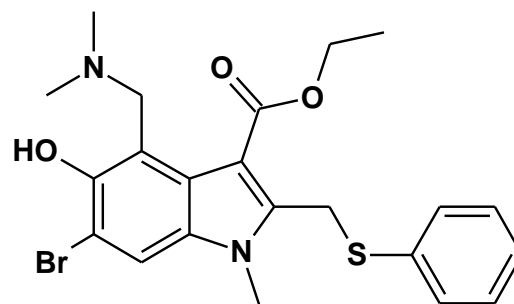


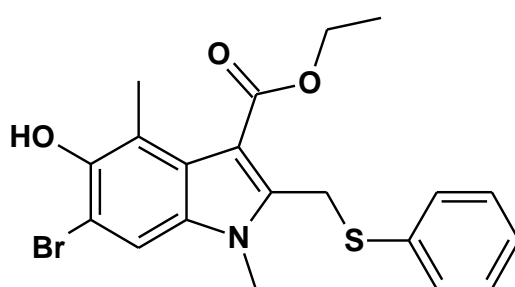
Рисунок П.1.17 – Результаты ВЭЖХ анализа с масс-детекцией для лекарственного препарата равидасвир дигидрохлорида, интерпретация ионизированных частей равидасвира



Formula Weight = 513.87544



Formula Weight = 477.4145



Formula Weight = 434.3467

Рисунок П.1.18 – Результаты ВЭЖХ анализа с масс-детекцией для лекарственного препарата умифеновир гидрохлорид, интерпретация ионизированных частей умифеновира

Приложение 2. Условия термообработки веществ на установке ОТП для изучения механизма термического разложения

Таблица П.2.1 – Условия термообработки препарата элсульфавирин натрия

№ опыта	Температура испытания, °С	Время, мин	Потеря массы, %
1	300	30	19,29
2	300	60	24,36
3	300	80	25,64

Таблица П.2.2 – Условия термообработки образца Н027-4289

№ опыта	Температура испытания, °С	Время, мин	Потеря массы, %
1	300	20	3,19
2	300	50	13,24
3	300	60	18,04
4	300	70	37,2

Таблица П. 2.3 – Условия термообработки препаратов терафтал и фотосенс

№ опыта	Терафтал			Фотосенс		
	Температура испытания, °С	Время воздействия, мин	Потеря массы, %	Температура испытания, °С	Время воздействия, мин	Потеря массы, %
1	400	20	23,6	400	30	10,10
2	400	45	28,8	420	40	15,70
3	400	90	36,6	420	70	16,78
4	450	60	41,5	440	30	22,17
5	—	—	—	440	60	30,61

Таблица П.2.4 – Условия термообработки умифеновира гидрохлорида

№ опыта	Температура испытания, °С	Время, мин	Потеря массы, %
1	200	20	5,0
2	220	30	24,0
3	220	60	34,5

Приложение 3. Вычисление расчетных показателей пожароопасности на примере препарата маритупирдин

Маритупирдин: 2,8-диметил-5-(2-фенилэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиrido [4,3-b] индола гидрохлорид.

Эмпирическая формула: $C_{21}H_{25}N_2Cl$

$M = 339,5$ г/моль.

Максимальное давление взрыва и максимальная скорость нарастания давления взрыва

Расчет максимального давления взрыва P_{\max} был произведен по формуле:

$$P_{\max} = 0,7 \cdot P_{\max}^0,$$

P_{\max}^0 – максимальное давление взрыва, рассчитанное в предположении адиабатичности процесса горения и отсутствия диссоциации горения, кПа.

$$P_{\max}^0 = 0,34 \cdot C_7 \cdot C_1 - 101,3,$$

C_1 и C_7 были рассчитаны с использованием исходных данных:

$\beta = m_C + m_S + 1/4 \cdot (m_H - m_X) - 1/2m_O$, где m_C, m_S, m_H, m_O – число атомов соответственно углерода, серы, водорода, кислорода; m_X – число атомов галоидов, β – стехиометрический коэффициент кислорода.

β – стехиометрический коэффициент кислорода.

$$C_7 = 2000 + 24,4 \cdot C_2 \cdot \frac{C_6 - C_5}{C_1 \cdot C_3} - \frac{C_4}{C_3}$$

$$C_1 = 1 + (m_O + m_N + 1/2m_H)/9,6 \cdot \beta$$

$$C_2 = m_C + 1/2m_H + 1/2m_N + 3,8 \cdot \beta$$

$$C_3 = 53 \cdot m_C + 23 \cdot m_H + 14 \cdot m_N + 110 \cdot \beta$$

$$C_4 = (0,83 \cdot m_C + 0,33 \cdot m_H + 0,24 \cdot m_N + 1,8 \cdot \beta) \cdot 10^5$$

$$C_5 = \frac{8,5 \cdot (7,6 \cdot m_C + 19,2 \cdot m_H - 4,3 \cdot m_O - 4,3 \cdot m_N)}{\beta} + 255$$

$C_6 = 8,5 \cdot 10^{-3} \cdot (\Delta H_{\text{сг}}^0) \cdot M/\beta$, где M – молярная масса рассчитывается по формуле: $M = 12m_C + m_H + 16m_O + 14m_N$

Расчет скорости нарастания давления взрыва $(\frac{dP}{dt})_{\max}$ был произведен по формуле:

$$(\frac{dP}{dt})_{\max} = P_{\max} \cdot \frac{S_n}{L},$$

S_n – максимальная эффективная скорость распространения пламени по азровзвеси в условиях стандартных испытаний, м/с; $S_n = 30$ м/с

L – характерный размер взрывного сосуда, м; $L = 0,4$ м;

P_{\max} – расчетное значение максимального давления взрыва, кПа.

Для маритупирдина:

$$\beta = 21 + \frac{25 - 1}{4} = 27,25$$

$$C_1 = 1 + \frac{0 + 2 + \frac{25}{2}}{9,6 \cdot 27,25} = 1,10$$

$$C_2 = 21 + \frac{25}{2} + \frac{2}{2} + 3,8 \cdot 27,25 = 138,05$$

$$C_3 = 53 \cdot 21 + 23 \cdot 25 + 14 \cdot 2 + 110 \cdot 27,25 = 4713,5$$

$$C_4 = (0,83 \cdot 21 + 0,33 \cdot 25 + 0,24 \cdot 2 + 1,8 \cdot 27,25) \cdot 10^5 = 75,21 \cdot 10^5$$

$$C_5 = \frac{8,5 \cdot (7,6 \cdot 21 + 19,2 \cdot 25 - 4,3 \cdot 0 - 4,3 \cdot 2)}{27,25} + 255 = 451,83$$

$$C_6 = 8,5 \cdot 10^{-3} \cdot 34590 \cdot \frac{305}{27,25} = 3290,8$$

$$C_7 = 2000 + 24,4 \cdot 138,05 \cdot \frac{3290,80 - 451,83}{1,10 \cdot 4713,50} - \frac{75,21 \cdot 10^5}{4713,50} = 2248,75$$

$$P_{\max}^0 = 0,34 \cdot 2248,75 \cdot 1,06 - 101,3 = 709,15 \text{ кПа}$$

$$P_{\max} = 0,7 \cdot 709,50 = 496 \text{ кПа}$$

$$(\frac{dP}{dt})_{\max} = 496 \cdot \frac{30}{0,4} = 37,2 \text{ МПа/с}$$

Расчет минимального взрывоопасного содержания кислорода

Расчет МВСК в пылевоздушной смеси при разбавлении ее азотом производится по формуле:

$$\text{МВСК} = \frac{100}{1 + C_1} + C_2$$

Где МВСК – минимальное взрывоопасное содержание кислорода, % (об.);

C_1 , C_2 - параметры.

$$C_1 = \frac{-\Delta H_{\text{сг}}^0 \cdot 10^{-3} \cdot M - 55,8m_C - 21,8m_H - 8,8m_N}{35 \cdot \beta}$$

$C_2 = 3$ (для органических, химических и биохимических реактивов)

Для авиандра:

$$C_1 = \frac{34590 \cdot 10^{-3} \cdot 305 - 55,8 \cdot 21 - 21,8 \cdot 25 - 8,8 \cdot 2}{35 \cdot 27,25} = 11,00$$

$C_2 = 3$ (для органических, химических и биохимических реактивов)

$$\text{МВСК} = \frac{100}{1 + 11} + 3 = 11,3 \%$$

Приложение 4. Протоколы оценки показателей пожаровзрывоопасности на установке ОТП

Таблица П.4.1 – Определение температуры воспламенения для препарата элсульфавирин

№ опыта	Температура испытания, °С	Результат	Наблюдение	Результат испытания
1	200	нет	Без видимых изменений	$t_{\text{вос}}=345\text{ °С}$
2	250	нет	Образец расплавился, потемнел	
3	340	нет	Образец вспыхнул и погас	
4	340	нет	Образец вспыхнул и погас	
5	340	нет	Образец вспыхнул и погас	
6	350	да	Воспламенение с выделением копоти	
7	350	да	Воспламенение с выделением копоти	
8	350	да	Воспламенение с выделением копоти	

где “да” – наблюдалось воспламенение, “нет” – воспламенения не наблюдалось.

Таблица П.4.2 – Определение температуры воспламенения для образца Н027-4289

№ опыта	Температура испытания, °С	Результат	Примечания	Результат испытания
1	220	нет	Образец расплавился	$t_{\text{вос}}=247\text{ °С}$
2	235	нет	Образец расплавился	
3	245	нет	Образец расплавился	
4	245	нет	Образец расплавился	
5	245	нет	Образец расплавился	
6	250	да	Воспламенение	
7	250	да	Воспламенение	
8	300	да	Воспламенение	

где “да” – наблюдалось воспламенение, “нет” – воспламенения не наблюдалось.

Таблица П.4.3 – Определение температуры воспламенения для препарата маритупирдин

№ опыта	Температура испытания, °С	Результат	Примечания	Результат испытания
1	310	нет	Образец расплавился	t _{вос} =345 °С
2	355	да	Воспламенение	
3	330	нет	Образец расплавился	
4	340	нет	Образец расплавился	
5	340	нет	Образец расплавился	
6	340	нет	Образец расплавился	
7	350	да	Воспламенение	
8	350	да	Воспламенение	

где “да” – наблюдалось воспламенение, “нет” – воспламенения не наблюдалось.

Таблица П.4.4 – Определение температуры воспламенения для препарата равидасвир

№ опыта	Температура испытания, °С	Результат	Примечания	Результат испытания
1	320	нет	Плавление вещества, изменение цвета	t _{вос} =347 °С
2	350	да	Воспламенение	
3	335	нет	Плавление вещества, изменение цвета	
4	340	нет	Плавление вещества, изменение цвета	
5	342	нет	Плавление вещества, изменение цвета	
6	345	нет	Плавление вещества, изменение цвета	
7	345	нет	Плавление вещества, изменение цвета	
8	345	нет	Плавление вещества, изменение цвета	
9	350	да	Воспламенение	
10	350	да	Воспламенение	

где “да” – наблюдалось воспламенение, “нет” – воспламенения не наблюдалось.

Таблица П.4.5 – Определение температуры воспламенения для препарата умифеновир

№ опыта	Температура испытания, °С	Результат	Примечания	Результат испытания
1	230	нет	Нет видимых изменений	t _{вос} =277 °С
2	240	нет	Образец расплавился и потемнел	
3	250	нет	Образец расплавился и потемнел	
4	260	нет	Образец выделял белые пары, расплавился и потемнел	
5	270	нет	Образец выделял белые пары, воспламенение не более 3 секунд, расплавился и потемнел	
6	275	нет	Образец расплавился и потемнел	
7	275	нет	Образец расплавился и потемнел	
8	275	нет	Образец расплавился и потемнел	
9	280	да	Образец расплавился, воспламенение более 5 секунд	
10	280	да	Образец расплавился, воспламенение более 5 секунд	
11	280	да	Образец расплавился, воспламенение более 5 секунд	
12	290	да	Воспламенение	
13	300	да	Воспламенение	

где “да” – наблюдалось воспламенение, “нет” – воспламенения не наблюдалось.

Таблица П.4.6 – Определение температуры воспламенения для препарата терафтал

	№ опыта	Температура испытания, °С	Результат	Примечания	Результат испытания
	1	400	нет	Образец расплавился и потемнел	-
	2	410	нет	Образец расплавился и потемнел	
	3	420	нет	Образец расплавился и потемнел	
	4	430	нет	Образец расплавился и потемнел	
	5	440	нет	Образец расплавился и потемнел	
	6	450	нет	Образец расплавился и потемнел	
	7	460	нет	Образец расплавился и потемнел	
	8	500	нет	Образец расплавился и потемнел	
	9	550	нет	Образец расплавился и потемнел	
	10-12	600	нет, нет, нет	Образец расплавился и потемнел	

где “да” – наблюдалось воспламенение, “нет” – воспламенения не наблюдалось.

Таблица П.4.7 – Определение температуры тления для препарата терафтал

№ опыта	Температура испытания, °С	Результат	Примечания	Результат испытания
1	400	нет	Образец расплавился без тления	t _{тл} =475 °С
2	410	нет	Образец расплавился без тления	
3	420	нет	Образец расплавился без тления	
4	430	нет	Образец расплавился без тления	
5	440	нет	Образец расплавился без тления	
6	450	нет	Образец расплавился без тления	
7	460	нет	Образец расплавился без тления	
8-10	470	нет, нет, нет	Образец расплавился с тлением менее 5 секунд	
11-13	480	да, да, да	Образец расплавился с дымообразованием и тлением более 5 секунд	

Таблица П.4.8 – Определение температуры воспламенения для препарата фотосенс

№ опыта	Температура испытания, °С	Результат	Примечания	Результат испытания
1	300	нет	Нет видимых изменений	-
2	375	нет	Нет видимых изменений	
3	390	нет	Нет видимых изменений	
4	400	нет	Тление образца	
5	500	нет	Тление образца	
6	550	нет	Тление образца	
7=9	600	нет, нет, нет	Тление образца	

где “да” – наблюдалось воспламенение, “нет” – воспламенения не наблюдалось

Таблица П.4.9 – Определение температуры воспламенения для препарата тиосенс

№ опыта	Температура испытания, °С	Результат	Примечания	Результат испытания
1	300	нет	Плавление образца	$t_{\text{вос}}=415\text{ }^{\circ}\text{C}$
2	355	нет	Плавление образца	
3	430	да	Воспламенение и пламенное горение более 5 секунд.	
4-6	420	Да, да, да	Воспламенение и пламенное горение более 5 секунд	
7-9	410	нет, нет, нет,	Плавление образца	

где “да” – наблюдалось воспламенение, “нет” – воспламенения не наблюдалось.

Таблица П.4.10 – Определение температуры самовоспламенения для препарата тиосенс

№ опыта	Температура испытания, °С	Результат	Примечания	Результат испытания
1	510	нет	Воспламенения не произошло. Вещество разложилось с выделением газов и потерей массы ~ 50%.	$t_{\text{сам}} = 520\text{ }^{\circ}\text{C}$
2	550	да	Через минуту началось выделение газов, спустя 10 секунд произошло воспламенение.	
3-5	525	да, да,да	Вслед за активным выделением газов последовало пламенное горение.	
6-8	515	нет, нет, нет	Воспламенения не произошло. Вещество разложилось с выделением газов и потерей массы ~ 50%.	

где “да” – наблюдалось самовоспламенение, “нет” – самовоспламенения не наблюдалось.

Таблица П.4.11 – Определение температуры самовоспламенения для препарата
умифеновир

№ опыта	Температура испытания, °С	Результат	Примечания	Результат испытания
1	500	да	Образец вспыхнул и горел более 5 секунд	$t_{\text{сам}} = 442 \text{ }^{\circ}\text{C}$
2	450	да	Образец вспыхнул и горел более 5 секунд	
3-5	445	да, да, да	Образец вспыхнул и горел более 5 секунд	
6-8	440	нет, нет, нет	Образец расплавился с дымовыделением без горения	
9	430	нет	Образец расплавился с дымовыделением без горения	
10	420	нет	Образец расплавился с дымовыделением без горения	

где “да” – наблюдалось воспламенение, “нет” – воспламенения не наблюдалось.

Приложение 5. Протоколы определения НКПР исследуемых соединений во взрывном цилиндре

Таблица П.5.1 – Определение НКПР для элсульфавирина натрия

№	Навеска , г	Наличие пламени	Концент рация, г/м ³	Наблюдения
1	0,23	нет	57,5	Нет видимых изменений
2	0,40	нет	100,0	Нет видимых изменений
3	0,80	нет	200,0	Нет видимых изменений
4	1,12	нет	280,0	Нет видимых изменений
5	1,40	нет	350,0	Нет видимых изменений
6 - 8	2,00	нет	500,0	Нет видимых изменений
9	2,49	нет	622,5	Нет видимых изменений

где “да” – наблюдалось распространение пламени, “нет” – распространения пламени не наблюдалось. **Вывод – аэровзвесь ПВБ.**

Таблица П.5.2 – Определение НКПР для образца Н027-4289

№	Навеска , г	Наличие пламени	Концент рация, г/м ³	Наблюдения
1	0,34	нет	85,0	Нет видимых изменений
2	0,51	нет	127,5	Нет видимых изменений
3	1,04	нет	260,0	Нет видимых изменений
4	1,51	нет	377,5	Нет видимых изменений
5	1,87	нет	467,5	Нет видимых изменений
6- 8	2,00	нет, нет, нет	500,0	Нет видимых изменений
9	2,10	нет	525,0	Нет видимых изменений

где “да” – наблюдалось распространение пламени, “нет” – распространения пламени не наблюдалось. **Вывод – аэровзвесь ПВБ.**

Таблица П.5.3 – Определение НКПР для маритупирдина

№	Навеска , г	Наличие пламени	Концен трация, г/м ³	Наблюдения
1	0,200	да	50	Распространение пламени на 2/3 цилиндра
2	0,270	да	67,5	Распространение пламени на 2/3 цилиндра
3	0,437	да	109,3	Вспышка на весь цилиндр
4	0,311	да	77,8	Распространение пламени на 2/3 цилиндра
5- 10	0,188	нет, нет, нет, нет, нет, нет	46,8	Распространение пламени на 1/2 цилиндра
11	0,196	да	49,0	Вспышка на весь цилиндр
12- 17	0,192	да, да, да, да, да, да	48,0	Распространение пламени на 2/3 цилиндра
18	0,150	нет	37,5	Нет видимых изменений
19	0,163	нет	40,75	Нет видимых изменений
20	0,177	нет	44,25	Искрение на спирали
21	0,184	нет	46,0	Вспышка на спирали

где “да” – наблюдалось распространение пламени, “нет” – распространения пламени не наблюдалось. **НКПР образца = 48 г/м³**

Таблица П.5.4 – Определение НКПР для равидасвира

№	Навеска , г	Наличие пламени	Концентра ция, г/м ³	Наблюдения
1	0,201	нет	50,3	Нет видимых изменений
2	0,300	нет	75,0	Нет видимых изменений
3	0,349	нет	87,3	Нет видимых изменений
4	0,357	нет	89,3	Искрение на спирали
5	0,409	да	102,0	Распространение пламени на 2/3 цилиндра
6	0,513	да	128,3	Распространение пламени на весь цилиндр

Продолжение таблицы П.5.4 – Определение НКПР для равидасвира

7	0,451	да	112,8	Распространение пламени на 2/3 цилиндра
8	0,430	да	107,5	Распространение пламени на 2/3 цилиндра
9	0,425	да	106,25	Распространение пламени на 2/3 цилиндра
10-15	0,409	да, да, да, да, да, да	102,0	Распространение пламени на 2/3 цилиндра
16	0,390	нет	97,8	Вспышка на 1/2 цилиндра
17-22	0,401	нет, нет, нет, нет, нет, нет	100,3	Вспышка на 1/2 цилиндра

где “да” – наблюдалось распространение пламени, “нет” – распространения пламени не наблюдалось. **НКПР образца = 102 г/м³**

Таблица П.5.5 – Определение НКПР для умифеновира

№	Навеска , г	Наличие пламени	Концентрация, г/м ³	Наблюдения
1	0,23	нет	57,5	Нет видимых изменений
2	1,00	нет	250,0	Нет видимых изменений
3	1,51	нет	377,5	Нет видимых изменений
4-6	2,00	нет, нет, нет	500,0	Нет видимых изменений
7	2,16	нет	540,0	Нет видимых изменений
8	2,50	нет	625,0	Нет видимых изменений

где “да” – наблюдалось распространение пламени, “нет” – распространения пламени не наблюдалось. **Вывод – аэровзвесь ПВБ.**

Таблица П.5.6 – Определение НКПР для терафала

№	Навеска , г	Наличие пламени	Концентра ция, г/м ³	Наблюдения
1	0,29	нет	72,5	Нет видимых изменений
2	0,50	нет	125,0	Нет видимых изменений
3	0,94	нет	235,0	Нет видимых изменений
4	1,54	нет	385,0	Нет видимых изменений
5-7	2,00	нет, нет, нет	500,0	Нет видимых изменений
8	2,57	нет	642	Нет видимых изменений

где “да” – наблюдалось распространение пламени, “нет” – распространения пламени не наблюдалось. **Вывод – аэровзвесь ПВБ.**

Таблица П.5.7 – Определение НКПР для фотосенса

№	Навеска , г	Наличие пламени	Концентра ция, г/м ³	Наблюдения
1	0,22	нет	55,0	Нет видимых изменений
2	0,41	нет	102,5	Нет видимых изменений
3	0,5	нет	126,0	Нет видимых изменений
4	1,00	нет	240,0	Нет видимых изменений
5	1,50	нет	362,0	Вспышка на спирали
6-8	2,00	нет, нет, нет	500,0	Вспышка на спирали

где “да” – наблюдалось распространение пламени, “нет” – распространения пламени не наблюдалось. **Вывод – аэровзвесь ПВБ.**

Таблица П.5.8 – Определение НКПР для тиосенса

№	Навеска , г	Наличие пламени	Концентра ция, г/м ³	Наблюдения
1	0,5	да	121	Распространение пламени на 2/3 цилиндра
2	0,75	да	181	Распространение пламени на 2/3 цилиндра
3	0,6	да	146	Распространение пламени на весь цилиндр.
4	0,55	да	132	Распространение пламени на 2/3 цилиндра

Продолжение таблицы П.5.8 – Определение НКПР для тиосенса

5	0,52	да	125	Распространение пламени на 1/2 цилиндра
6	0,5	да	121	Распространение пламени на 2/3 цилиндра
7	0,46	нет	111	Вспышка на спирали
8-13	0,48	да, да, да, да, да, да	115	Распространение пламени на 2/3 цилиндра
14	0,46	нет	111	Вспышка на спирали
15	0,37	нет	93	Вспышка на спирали
16-21	0,47	нет, нет, нет, нет, нет, нет	113	Вспышка на спирали

где “да” – наблюдалось распространение пламени, “нет” – распространения пламени не наблюдалось. **НКПР образца = 115 г/м³**

Приложение 6. Пример расчета энтальпии сгорания для умифеновира

Расчет по методу Коновалова-Хандрика

$$\beta = m_C + m_S + m_{Si} + m_P + 0,25 \cdot (m_H - m_X) - 0,5 \cdot m_O,$$

где m_C , m_S , m_{Si} , m_P , m_H , m_O – число атомов соответственно углерода, серы, кремния, фосфата, водорода и кислорода в молекуле горючего;

m_X – суммарное число атомов галоидов (фтора, хлора, брома и иода) в молекуле горючего.

$$\Delta H_{\text{сг}}^0 = \sum a + 2\beta \sum b, \quad \text{где } \Delta H_{\text{сг}}^0 \text{ – энтальпия сгорания кДж/моль; } a \text{ и } b \text{ – константы для структурных фрагментов молекул;}$$

$$\text{Для умифеновира:} \quad \beta = 22 + 1 + 0,25 \cdot (26 - 2) - 0,5 \cdot 3 = 27,5$$

Таблица П.6.1 – Структурные константы для расчета энтальпии сгорания умифеновира гидрохлорида

Структурная группа	a	b	Количество
Парафиновый углеводород (жидкость)	5,7	52,08	1
Бензол (жидкость)	–10,1	0,07	1
Эфир сложный (жидкость)	16,1	– 0,42	1
Бromo- (газ)	– 8	0,21	1
Амин третичный (жидкий)	20	0,08	1
Индол (жидкий и твердый)	– 5	0	1
Сульфид (жидкость)	– 35	0,22	1
Ароматический гидроксил (твердый)	7,0	– 0,29	1
Хлоро- (жидкость)	– 0,3	– 0,32	1

$$\Delta H_{\text{сг}}^{\circ} = (-9,6) + 2 \cdot 27,5 \cdot 51,63 = -2830,05 \text{ ккал/моль} = -5511,30 \text{ ккал/кг} =$$

$$-23059,28 \text{ кДж/кг} = -23,06 \text{ МДж/кг}$$

Расчет теплоты сгорания по закону Гесса

Энтальпия плавления по формуле из учебника Косинцева В. И.:

$$t_{\text{пл}} = 175 \text{ }^{\circ}\text{C} = 448 \text{ K}$$

$$\Delta H_{\text{пл}} = 56,5 \cdot 448 = 25\,312 \text{ Дж/моль} = 25,3 \text{ кДж/моль}$$

Энтальпия испарения для органических веществ по соотношению из учебника Косинцева В. И.:

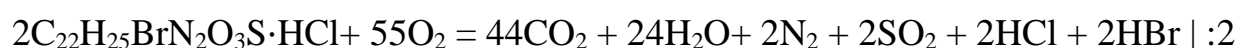
$$0,356 \Delta H_{\text{исп}} \approx 25,3 \text{ кДж/моль}$$

$$\Delta H_{\text{исп}} = 71,06 \text{ кДж/моль}$$

Тогда значение теплоты сгорания в твердой фазе по формуле (3), используя значение энтальпии образования в газообразной из программы МОРАС, будет равно:

$$\Delta H_{\text{тв}}^{\circ} = -507,04 - 25,3 - 71,06 = -603,40 \text{ кДж/моль}$$

Далее необходимо найти значения стандартных теплот образования продуктов реакции (таблица 13), предварительно записав стехиометрическую реакцию горения умифеновира гидрохлорида:



Продуктами реакции горения для умифеновира гидрохлорида являются: в газообразном состоянии – диоксид углерода, простой азот, оксид серы, хлороводород, бромоводород, в жидком состоянии – вода.

Таблица П.6.2 – Стандартные теплоты образования продуктов реакции горения умифеновира гидрохлорида

Вещество	$\Delta H^{\circ}_{f 298}$, кал/моль	$\Delta H^{\circ}_{f 298}$, ккал/моль	$\Delta H^{\circ}_{f 298}$, кДж/моль
CO ₂ (г)	– 94052	– 94,05	– 393,80
H ₂ O(ж)	– 68315	– 68,31	– 286,03
N ₂ (г)	0	0	0
SO ₂ (г)	– 70960	– 70,96	– 297,11
HBr(г)	– 8670,11	– 8,670	– 36,30
HCl(г)	– 22062	– 22,06	– 92,30

Значение теплоты сгорания по закону Гесса:

$$\Delta H^{\circ}_{\text{сг}} = (-393,8 \cdot 22) + (-286,03 \cdot 12) + (0 \cdot 1) + (-297,11 \cdot 1) + (-36,3 \cdot 1) + (-92,3 \cdot 1) - (-603,40) = -11918,27 \text{ кДж/моль} = -23209,87 \text{ кДж/кг} = -23,21 \text{ МДж/кг}$$

Приложение 7. Акт внедрения результатов настоящего исследования ООО «АФС-технологии»

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор
ООО «АФС-технологии»
Ростовая С.А.



20.08.2025 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов научно-исследовательской деятельности по теме:
«Пожаровзрывоопасность новых лекарственных препаратов со сложным
химическим строением»

НИР выполнена аспирантом Миловидовым П.Д. под руководством д.т.н. профессора Васина А.Я. на кафедре техносферной безопасности РХТУ им. Д.И. Менделеева по договору о сотрудничестве № 11.45-С-1.1-9112/2025 от 21 апреля 2025 г. в порядке оказания научно-технической помощи в период с 2023 по 2025 г.

Настоящий акт составлен по результатам исследований пожаровзрывоопасности и определению термохимических характеристик для:

- элсульфавирина натрия: N-[4-[[2-[4-бром-3-(3-хлор-5-цианофенокси)-2-фторфенил] ацетил]амино] - 3-хлорфенил] сульфонилпропанамид натрия;
- маритупирдина: 2,8-диметил-5-(2-фенилэтил)-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-пиридо[4,3-*b*] индола гидрохлорид;
- Образца Н027-4289: циклобутил (S)-2-[(S)-[(2R,3R,4R,5R)- 5-(3,4-дигидро-2,4-диоксо-2Н-пиримидин-1-ил)-3-гидрокси-4-метил фтортетрагидрофуран-2-илметокси]-фенокси-фосфориламино}-пропаноат;
- Равидасвира: метил N-[(2S)-1-[(2S)-2-[5-[6-[2-[(2S)-1-[(2S)-2-(метоксикарбониламино)-3-метилбутаноил] пирролидин-2-ил]-3Н-бензимидазол-5-ил] нафталин-2-ил]-1Н-имидазол-2-ил]пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамат-гидрохлорид.

Для всех образцов определены параметры пожаровзрывоопасности на аттестованных установках по методикам ГОСТ 12.1.044-2018, методом термического анализа ТГ-ДТА изучена их термическая устойчивость, термохимические характеристики рассчитаны по справочным данным. Экспериментальные данные обладают большим практическим значением. Наиболее важной характеристикой является полученная информация о повышенной опасности препаратов маритупирдин и равидасвир ввиду того, что порошки этих субстанций способны образовывать взрывоопасные смеси с воздухом при низких концентрациях (НКПР маритупирдина 48 г/м^3 ; НКПР равидасвира 102 г/м^3). Полученные пожаровзрывоопасные характеристики приведены в таблице 1.

Вещество	Аэрогель			Аэрозоль			
	Группа горючести	$t_{\text{нир}}, ^\circ\text{C}$	$t_{\text{вос}}, ^\circ\text{C}$	НКПР, г/м^3	$P_{\text{max}}, \text{кПа}$	$(dP/d\tau)_{\text{max}}, \text{МПа/с}$	МВСК, % об.
Элсульфавирин натрия	Горючее	280	345	До 500-нет	-	-	-
Маритупирдин	Горючее	238	345	48	496	37	11
Н027-4289	Горючее	225	247	До 500-нет	-	-	-
Равидасвир	Горючее	240	342	102	526	39	13

Таблица 1. Пожаровзрывоопасные характеристики

$t_{\text{нир}}$ – температура начала интенсивного разложения

$t_{\text{вос}}$ – температура воспламенения

НКПР – нижний концентрационный предел распространения пламени

P_{max} – максимальное давление взрыва

$(dP/d\tau)_{\text{max}}$ – скорость нарастания давления при взрыве

МВСК – минимальное взрывоопасное содержание кислорода

Данная информация внесена в технологический регламент и используется для разработки мер пожарной безопасности и обеспечения пожаровзрывобезопасности производства указанных соединений.

Руководитель производства
ООО «АФС-технологии»



Солодухин С.Ю.

Приложение 8. Акт внедрения результатов настоящего исследования АО «НИОПИК»

УТВЕРЖДАЮ



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов научно-исследовательской работы по теме:
«Пожаровзрывоопасность некоторых синтетических фотосенсибилизаторов
для фотодинамической терапии, а также умифеновир гидрохлорида»

НИР выполнена аспирантом Миловидовым П.Д. под руководством
д.т.н., профессора Васина А.Я. на кафедре техносферной безопасности РХТУ
им. Д.И. Менделеева по договору о сотрудничестве № 26.54-С-1-436/2018 от
24 января 2018 г. в период 2023-2025 г.

Настоящий акт составлен по результатам исследований
пожаровзрывоопасности натриевой соли 4,5-октакарбоксифталоцианина
кобальта (II) (**терафтала**), гидроксиалюминия трисульфотфалоцианина
(**фотосенса**), алюминий 2,9,16,23 – тетрааксис (фенилтио) -29 Н, 31 Н – хлорид
фталоцианина (**тиосенса**), этилового эфира 6-бром-5-гидрокси-1-метил-4-
диметиламинометил-2-фенилтиометилиндол-3-карбоновой кислоты в виде
гидрохлорида (**умифеновир гидрохлорида**).

Для всех образцов в состоянии аэрогеля и аэрозвесей определены
основные параметры пожаровзрывоопасности на стандартных установках по
методикам ГОСТ 12.1.044-18, методом термического анализа TG-DTA
изучена их термическая устойчивость, определена температура начала их
интенсивного термического разложения. Для всех образцов по закону Гесса
также рассчитана теплота сгорания, которая является важной
термохимической характеристикой вещества.

Экспериментальные данные, полученные в работе, обладают большим практическим значением. Сведения о группе горючести, температурные показатели пожарной опасности, температуры начала интенсивного разложения, теплоты сгорания, а также величины НКПР внесены в технологические регламенты и ТУ, используются для установления и уточнения категорий помещений и зданий по взрывопожарной и пожарной опасности, категорий взрывоопасности технологических блоков, для создания безопасных режимов работы оборудования на стадиях получения и сушки.

Данная информация используется для разработки мер пожарной безопасности и обеспечения пожаровзрывобезопасности производства указанных соединений.

Гл. технолог



Сиваков Ф.И.