

**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)

АВТОРЕФЕРАТ

на соискание ученой степени

кандидата технических наук

Москва – 2025

Работа выполнена на кафедре техносферной безопасности федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева».

Научный руководитель: доктор технических наук, профессор
Васин Алексей Яковлевич,
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Российский химико-технологический университет имени
Д.И. Менделеева».

Официальные оппоненты: доктор технических наук, ведущий научный сотрудник
Полетаев Николай Львович,
Всероссийский ордена «Знак Почета» научно-
исследовательский институт противопожарной обороны
Министерства Российской Федерации по делам
гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и
ликвидации последствий стихийных бедствий;

кандидат технических наук
Кобелев Артем Александрович,
доцент кафедры пожарной безопасности в строительстве
(в составе УНК ПБОЗ) Академии Государственной
противопожарной службы Министерства Российской
Федерации по делам гражданской обороны,
чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий
стихийных бедствий.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Академия гражданской защиты Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий имени генерал-лейтенанта Д.И. Михайлика» (ФГБВОУ ВО «Академия гражданской защиты МЧС России»).

Защита состоится 17 февраля 2026 г. в 14 часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций РХТУ.1.5.01, созданного на базе Российского химико-технологического университета имени Д. И. Менделеева, по адресу: 125047 Россия, г. Москва, Миусская пл., д. 9, Конференц-зал (аудитория 443).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-библиотечном центре РХТУ им. Д. И. Менделеева, а также на официальном сайте https://www.muctr.ru/university/departments/ods/inhouse/inhouse_announcements/.

Автореферат разослан «__» _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета РХТУ.1.5.01
кандидат технических наук, доцент

Я.П. Молчанова

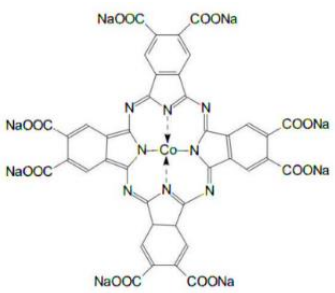
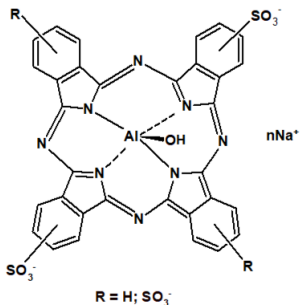
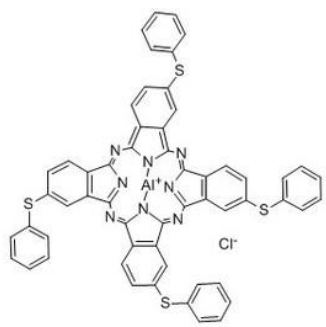
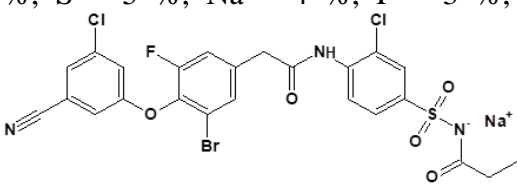
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. При производстве 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. Такие процессы особенно опасны и требуют специальных заблаговременных мер по предотвращению пожаров и взрывов. Современные синтетические 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». Описываемые в работе восемь соединений представляют большой интерес для современной медицины благодаря терапевтической эффективности, в связи с чем синтезируются в производственных масштабах. Все исследуемые вещества представляют собой принципиально новые химические соединения, не имеющие аналогов среди отечественных лекарств. Фотосенс, тиосенс и терафтал – 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 в России. Маритупирдин – инновационное анксиолитическое средство, отечественная разработка в области лечения заболеваний центральной нервной системы. Краткая характеристика образцов приведена в таблице 1.

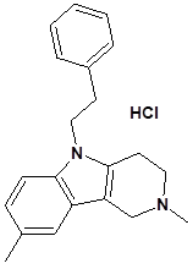
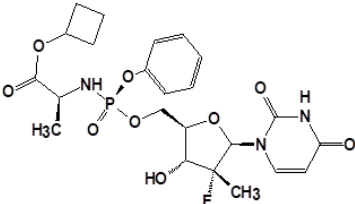
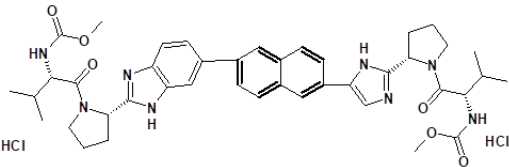
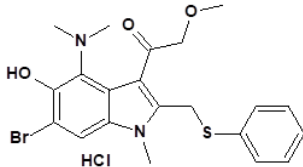
Принимая во внимание эти факты, а также отсутствие данных в научной литературе о пожароопасных характеристиках и взрывоопасных свойствах изучаемых веществ, чрезвычайно важно провести оценку индивидуальных свойств соединений.

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.

Таблица 1 – Общая характеристика исследуемых веществ

Название образца	Внешний вид	М, г/моль	Распределение массовых долей, масс. %; структурная формула
Терафтал	Темно-синий порошок с фиолетовым отливом	1101,0	<p>C – 45%; H – 1%; O – 23%; Na – 16%; N – 10%; Co – 5%</p> 
Фотосенс	Темно-синий порошок с зеленым оттенком	863,0	<p>C – 44%; H – 2%; Al – 3%; N – 13%; O – 18%; S – 11%; Na – 9%</p>  <p>R = H; SO₃⁻</p>
Тиосенс	Темно-зеленый порошок	1008,0	<p>C – 67%; H – 3%; Cl – 3%; N – 11%; S – 13%; Al – 3 %</p> 
Элсульфа- вирин натрия	Белый кристаллический порошок	652,0	<p>C – 44 %; O – 12 %; Br – 12 %; Cl – 11 %; N – 6 %; S – 5 %; Na – 4 %; F – 3 %; H – 2 %</p> 

Продолжение таблицы 1 – Общая характеристика исследуемых веществ

Маритупирдин	Белый мелкодисперсный порошок с желтоватым оттенком	339,5	С – 74 %; N – 8 %; H – 7 %; HCl – 11 % 
Образец H027-4289	Белый порошок, склонный к агломерации	541,0	С – 51 %; O – 27 %; N – 8 %; P – 6 %; H – 5 %; F – 3 % 
Равидасвир	Белый кристаллический порошок	836,0	С – 60 %; O – 12 %; Cl – 9 %; N – 13 %; H – 6 % 
Умифеновир	Белый мелкодисперсный порошок	513,5	С – 52 %; H – 5 %; N – 5,4 %; O – 9 %; S – 6 %; Br – 16 %; HCl – 7 %; 

Степень разработанности темы. Объектом исследования в настоящей работе являются различные классы препаратов: противовирусные лекарства, средства для фотодинамической терапии при онкологии; анксиолитики для терапии заболеваний ЦНС. При анализе литературных источников в области пожарной опасности для порошков лекарственных средств выявлена различная степень изученности препаратов в различных нозологиях, однако представленные в данной работе препараты являются сложными химическими структурами и провести аналогию пожаровзрывоопасных свойств порошков исследуемых образцов с описанными в литературе препаратами не предоставляется возможным.

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 аэрозвесей
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 элсульфавирин, 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 элсульфавирина и Н027-4289 термический распад начинается с разрывом ароматической и алифатической связей $[-\text{C}-\text{N}-]$; сделан вывод о закономерном разрыве связей $[-\text{C}-\text{N}-]$ 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 ($-\text{COONa}$, HCl , $-\text{SO}_3\text{Na}$), галогенов и инертных элементов (N и O) в структуре вещества на воспламенение аэрозвесей органических соединений.

Для 8 веществ впервые проведен расчет теплот образования и сгорания, в том числе с использованием 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. Для получения достоверных результатов в работе использовалось современное программное обеспечение и физико-химические методы: дифференциальная сканирующая калориметрия, дифференциальный термический анализ с термогравиметрией, ^1H ЯМР анализ, ЛС-ВЭЖХ/МС анализ, ИК-Фурье-спектрофотометрия, программный комплекс МОРАС-2016.

Положения, выносимые на защиту:

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 результатов. Экспериментальная часть работы выполнена с применением современного аналитического оборудования при строгом соблюдении методологических принципов научного исследования, все измерения проводились в многократных повторностях для обеспечения статистической достоверности. Обработка полученных данных осуществлялась с использованием современных статистических методов, при этом особое внимание уделялось сопоставлению расчетных и экспериментальных результатов, что позволило минимизировать систематические погрешности и исключить субъективную интерпретацию данных.

Апробация работы. Основные положения и результаты диссертационной работы доложены на шести конференциях: Международный конгресс молодых ученых по химии и химической технологии 2023 (Москва, 2023 г.); XIX Международная научно-практическая конференция «Пожарная и аварийная безопасность» 2023 (Иваново, 2023 г.); VII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Техногенная и природная безопасность. Медицина катастроф (SAFETY-2023)» (Саратов, 2023 г.); VI Международная научно-практическая конференция молодых ученых по проблемам техносферной безопасности 2024 (Москва, 2024 г.); Международный конгресс молодых ученых по химии и химической технологии 2024 (Москва, 2024 г.); Всероссийская научно-техническая конференция, посвященная 90-летию инженерного химико-технологического факультета (Москва, 2025 г.).

Публикации. На основании материалов диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 2 статьи в журналах, индексируемых в международной реферативной базе Chemical Abstracts. Получено 2 акта внедрения результатов исследования.

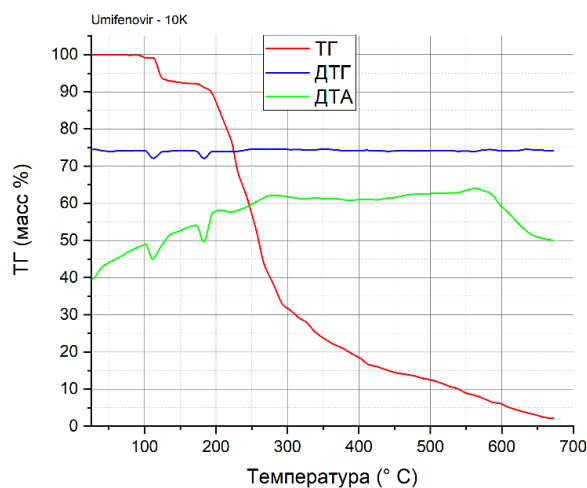
Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка литературы, включающего 114 наименований, и 8 приложений. Общий объем работы – 169 страниц, включая 70 рисунков, 58 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

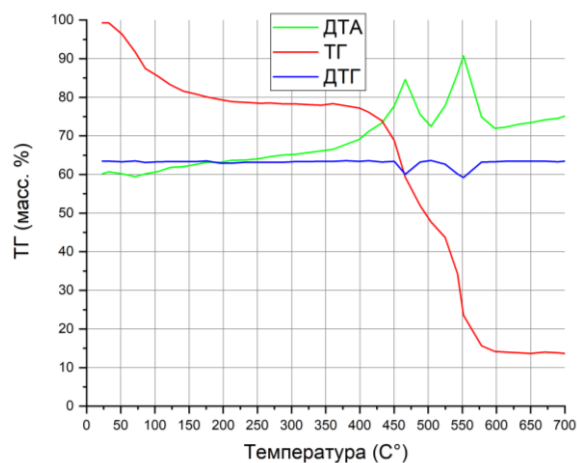
Во введении дано обоснование актуальности выбранной темы исследования, сформулированы цели и задачи работы, её научная новизна, теоретическая и практическая значимость, а также положения, выносимые на защиту.

Первая глава – обзор литературы по теме диссертационного исследования. В обзоре рассмотрены последние достижения в области термического анализа лекарственных препаратов, влияние различных факторов на пожаровзрывоопасные свойства порошков лекарственных субстанций. Впервые проанализированы литературные источники на предмет влияния карбоксилата натрия на НКПР органических пылей, проведен анализ отечественной и зарубежной литературы с описанием термического анализа препаратов с содержанием солеобразующих фрагментов гидрохлорида. В главе представлено описание основных методик для расчетных показателей пожаровзрывоопасности, материалы и методы для подтверждения молекулярного строения исследуемых образцов, постановка задачи исследования, а также характеристика исследуемых веществ. Качественный анализ подтверждения молекулярного строения был проведен при помощи ИК-Фурье-спектроскопии, а также ^1H ЯМР спектроскопии. Количественный анализ, подтверждающий чистоту исследуемых соединений, проводился при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-детекцией.

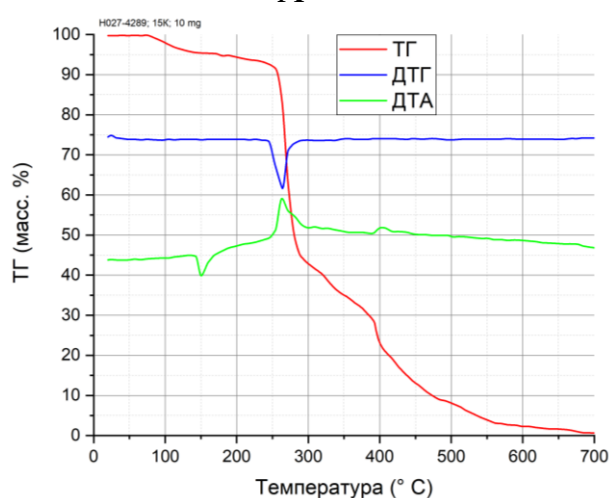
Во второй главе представлены результаты исследований термического анализа для восьми фармацевтических субстанций. Термический анализ был проведен при помощи дериватографа с микропроцессором, позволяющим комплексно оценить термогравиметрию по кривой ТГ и дифференциальный термический анализ по кривой ДТА. Для некоторых фталоцианинов был проведен ДСК анализ. Для всех исследуемых препаратов было проведено несколько экспериментов при разных скоростях нагрева: 5; 7,5; 10; 15 °C/мин. По результатам термического анализа можно выделить три типа характеристических кривых: препараты с содержанием группы HCl ; лекарства с фталоцианиновым строением; интенсивно разлагающиеся препараты с выделением тепла. Характерные ТГ-ДТА кривые приведены на рисунке 1.



А



Б



В

А - Умифеновир (препарат с содержанием HCl);
 Б - Фотосенс (препарат с фталоцианиновым строением);
 В - Образец H027-4289 (Интенсивное экзотермическое разложение);

Рисунок 1 – ТГ-ДТА кривые в атмосфере воздуха, масса навески 10 мг, 25-700 °C, 10 °C/мин

Анализ дериватограмм у препаратов с содержанием HCl (рисунок 1 А, на примере препарата умифеновир) 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. На основании полученных экспериментальных данных, а также анализа литературы можно утверждать, что процесс отрыва гидрохлорида сопровождается размытым эндотермическим эффектом, лежащим в области температур 110-250 °C.

Препараты терафтал, фотосенс и тиосенс проявили термическую стойкость при нагревании (рисунок 1 Б на примере препарата фотосенс), температура $t_{\text{нир}}$ для этих веществ имеет очень высокие значения в диапазоне 370 – 410 °C. Данный класс веществ имеет фталоцианиновый остов с присутствием множественных сопряженных фрагментов и заместителей, что приводит к упрочнению молекулярных связей и повышению термической устойчивости. Интенсивное разложение для этих препаратов

сопровождается экзотермическим эффектом, максимум восходящих кривых ДТА лежит в области температур 415-470 °С.

Препарат элсульфавирин натрия и образец Н027-4289 разлагаются с выделением тепла, что подтверждается наличием экзоэффекта на кривых ДТА в области температур 260-328 °С.

В третьей главе приведен расчет кинетических параметров для семи исследуемых веществ методами Киссинджера и энергию активации термического распада на начальном этапе по методу Озавы-Флинна-Уолла (таблица 2).

Таблица 2 – Кинетические параметры исследованных соединений

Название образца	Энергия активации E_a , кДж/моль (ккал/моль)		$\lg A$, с ⁻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, 1-й этап	72,7 (17,4)	-	-	-
Умифеновир, 2-й 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	$k = 0,836 \cdot 10^{10} \cdot e^{-24760/T}$

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 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. 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.

Часть главы посвящена исследованию механизма термического разложения, для исследуемых образцов была проведена обработка под воздействием температур на установке ОТП с последующим анализом термообработанных продуктов с помощью ИК-спектроскопии и предложены следующие гипотезы относительно термического разложения веществ:

- Для лекарств маритупирдин, равидасвир и умифеновир, содержащих в своей структуре гидрохлорид, начальная стадия термического разложения – отрыв группы HCl . На основании полученных экспериментальных данных, а также на основании анализа литературы можно сделать вывод/предположение что 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 (рисунок 2). Важно отметить, что при потере массы 5 % масс. все имеющиеся полосы поглощения сохраняются, что подтверждает гипотезу об отрыве гидрохлорида от молекулы вещества.
- 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 $-\text{CNH}$.

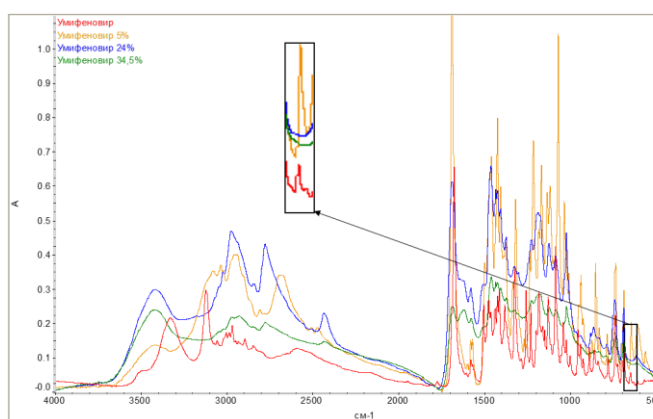


Рисунок 2 – Объединенные ИК-спектры продукта термообработки умифеновира со степенями потери массы 5; 24; 34,5 масс. % и чистого образца

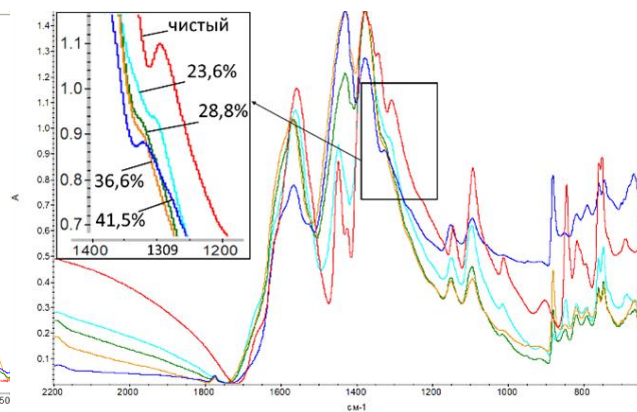


Рисунок 3 – Объединенные ИК-спектры продуктов термообработки терефталата, потери массы 0; 23,6; 28,8; 36,6; 41,5 масс. %

- Для препаратов терафтал и фотосенс, имеющих схожее строение с фталоцианиновой молекулярной основой, первичным актом разложения стал разрыв связи $[-C-N-]$ в изоиндольном фрагменте молекул (рисунок 3 для терафтала).
- Образец H027-4289 разлагался с разрывом связи $[-C-N-]$ в алифатических вторичных аминах при 1279 см^{-1} с отщеплением соответствующей сложноэфирной группы $[R-C(O)-O-R']$.

В четвертой главе описаны установки и методики для исследования пожаровзрывоопасных характеристик экспериментальными методами, приведены данные по исследованию НКПР пылей, исследованию температуры воспламенения, самовоспламенения или тления. Обсуждаются определенные расчетными методами показатели пожаровзрывоопасности. Сводные данные экспериментальных и расчетных показателей пожаровзрывоопасности для всех исследуемых соединений приведены в таблице 3.

При исследовании НКПР с помощью взрывного цилиндра для препарата терафтал не наблюдалось каких-либо признаков воспламенения даже при достижении концентрации аэрозоля 500 г/м^3 , что позволяет классифицировать его аэрозоль как пожаровзрывобезопасную (ПВБ). Такая инертность объясняется высоким содержанием (59 % от молекулярной массы) – карбоксильных групп $(-COONa)$ и атомов азота, выполняющих роль теплового флегматизатора.

При исследовании фотосенса на наличие НКПР во взрывном цилиндре не происходило видимых изменений при концентрациях до 240 г/м^3 , тогда как в диапазоне $360-500\text{ г/м}^3$ фиксировались локальные вспышки длиной 2-3 см у нагревательной спирали. Однако, согласно критериям ГОСТ 12.1.044, отсутствие распространения пламени на $2/3$ от объема цилиндра позволяет отнести это вещество к пожаровзрывобезопасным. Ингибирующий эффект обеспечивается присутствием сульфогрупп $(-SO_3Na)$, 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 групп $-SO_3Na$, и $-COONa$, а также малое содержание инертных элементов (суммарно 14,7 %) в структуре вещества обуславливает его потенциальную опасность.

Таблица 3 – Сводные данные показателей пожаровзрывоопасности образцов

Вещество	Аэрогель					Аэрозвесь			
	Группа горючести	$\Delta H_{\text{сг}}^{\circ,*}$ МДж/кг	$t_{\text{нир}}$, °С	$t_{\text{вос}}$, °С	$t_{\text{сам}}$ ($t_{\text{тл}}$), °С	НКПР, г/м ³	P_{max} , кПа*	$(dP/d\tau)_{\text{max}}$, МПа/с*	МВСК, % об.*
Элсульфавирин натрия	Горючее	- 17,3	280	345	-	До 500-нет	-	-	-
Маритупирдин	Горючее	- 34,6	238	345	510	48	496	37	11
Н027-4289	Горючее	- 22,1	225	247	-	До 500-нет	-	-	-
Равидасвир	Горючее	- 27,0	240	347	-	102	526	39	13
Умифеновир	Горючее	- 23,2	110, 175	277	442	До 500-нет	-	-	-
Терафтал	Трудно-горючее	- 17,9	410	нет	(475)	До 500-нет	-	-	-
Фотосенс	Трудно-горючее	- 16,9	395	нет	(395)	До 500-нет	-	-	-
Тиосенс	Горючее	- 29,3	370	415	520	115	668	50	11

* - определено при помощи расчетных методов

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 (-F, -Cl, -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 3, 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.

Часть главы посвящена расчету термохимических характеристик лекарственных препаратов с использованием различных методик, справочных материалов и современных компьютерных технологий. При проведении термохимических расчетов

для соединений, содержащих гидрохлоридные группы, был доработан подход к моделированию молекулярной структуры. Традиционный способ представления молекулы в программе МОРАС 2016, 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. Применение усовершенствованной методики показало ее явные преимущества - значительно более точное воспроизведение термохимических параметров.

Ранее для исследуемых в работе веществ подобное исследование термического анализа и определение характеристик пожаровзрывоопасности не проводилось, все результаты экспериментов и расчетов публикуются впервые.

Заключение

На основании полученных данных сформулированы 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 °С 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 °С.

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 кДж/моль) из-за легкого отщепления HCl , что указывает на их термическую нестабильность. Соединения элсульфавирин, Н027-4289, 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 аэрозвесь 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ:

1. 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. (**Chemical Abstracts**).

2. 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. (**Chemical Abstracts**).

3. 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.

4. 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.

5. Васин А.Я., Тимофеева В.А., Миловидов П.Д., Гаджиев Г.Г. Оценка пожаровзрывоопасных свойств лекарственного препарата элсультافيрина 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.