

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу

Миловидова Павла Дмитриевича

на тему «Пожаровзрывоопасность новых лекарственных препаратов со сложным химическим строением»,

представленную на соискание учёной степени кандидата технических наук по специальности 2.10.1 - «Пожарная безопасность» (технические науки)

Актуальность

Диссертация Миловидова Павла Дмитриевича «Пожаровзрывоопасность новых лекарственных препаратов со сложным химическим строением» посвящена изучению пожаровзрывоопасных свойств ряда новых лекарственных препаратов отечественного производства. Все исследуемые фармацевтические субстанции - новые химические соединения, не имеющие аналогов среди отечественных лекарств, и являются сложными химическими структурами, имеющими одновременно несколько функциональных заместителей в одной молекуле. Ранее не проводилось комплексное исследование представленных соединений на предмет термической устойчивости и показателей пожаровзрывоопасности, в связи с чем работа является актуальной. Целью работы является комплексное изучение термической стабильности, физико-химических параметров и пожаровзрывоопасных свойств новых лекарственных препаратов со сложным химическим строением для последующего внедрения научно обоснованных данных в технологические регламенты на производстве.

Основные результаты работы получены с применением теоретического анализа, экспериментальных исследований и численного моделирования. Использовались такие материалы и методы как ИК-спектроскопия, ЯМР-спектроскопия, ЛС-ВЭЖХ/МС анализ, синхронный термический анализ ТГА/ДСК, стандартизованные и апробированные методы оценки пожарной опасности пылей в соответствии с ГОСТ 12.1.044-2018. Численное моделирование проводилось при помощи программного обеспечения MORAS 2016. Широкий набор методов и их взаимное дополнение обеспечивают высокую достоверность полученных экспериментальных данных.

Научная новизна

Впервые, в условиях окислительной воздушной среды был выполнен термический анализ производных фталоцианинов, а также субстанций элсульфавирин, маритупирдин, равидасвир, умифеновир и экспериментального образца Н027-4289. Для указанных материалов были установлены температурные пороги начала активного термического распада ($t_{\text{нир}}$). Параллельно, посредством методов Киссинджера и Озавы-Флинна-Уолла, вычислены кинетические константы, характеризующие начальную фазу процесса разложения. Впервые определены параметры пожаро- и взрывоопасности для исследуемых соединений в виде аэрозоля и аэрогеля. Проанализировано комбинированное влияние на НКПР аэровзвесей присутствия в молекуле различных функциональных групп ($-\text{COONa}$, HCl , $-\text{SO}_3\text{Na}$), атомов галогенов, а также инертных элементов — азота и кислорода. В рамках исследования впервые предложена гипотеза, описывающая механизм стартовой стадии термоллиза для изученных соединений. Установлено, что для веществ, содержащих в молекуле гидрохлоридный фрагмент, первичной реакцией является элиминирование хлороводорода (HCl). В случае элсульфавирина и образца Н027-4289 иницирующим шагом выступает разрыв связи $[-\text{C}-\text{N}-]$, разделяющей ароматические и алифатические фрагменты. На основе полученных данных сделан вывод о типичности разрушения именно $[-\text{C}-\text{N}-]$ связей под тепловым воздействием для молекул класса терафтал и фотосенсов. В завершение для всего ряда веществ впервые рассчитаны значения теплот образования и полного сгорания. Часть расчетов проведена с применением современного вычислительного программного обеспечения МОРАС 2016.

Практическая значимость работы

Практическая значимость работы обусловлена комплексным анализом пожаровзрывоопасных свойств субстанций, ранее для исследуемых в работе веществ подобный термический анализ и определение характеристик пожаровзрывоопасности не проводилось, все результаты экспериментов и расчетов публикуются впервые. Значимым практическим результатом является внедрение результатов настоящей работы в действующие компании,

занимающиеся производством активных фармацевтических субстанций. Факт внедрения подтвержден соответствующими актами внедрения.

Результаты работы нашли отражение в 11 научных публикациях, в том числе в том числе 2 статьи в журналах, индексируемых в международной реферативной базе Chemical Abstracts. Получено 2 акта внедрения результатов исследования.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертация Миловидова П.Д. состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, списка литературы и приложений.

Во введении обосновывается актуальность темы диссертации, сформулированы цель и задачи исследования, сформулированы положения, характеризующие научную новизну и практическую значимость работы, приведены основные положения, выносимые на защиту.

В главе 1 содержится обзор литературы по теме диссертации. В ней приведены общие сведения о лекарственных препаратах, их рабочем процессе, связанном с ними, представлены известные характеристики исследуемых веществ. Показано, что опубликованные данные по термическому распаду и пожароопасности восьми лекарственных веществ ограничены и недостаточны для создания безопасных условий производства данных соединений. Автор приводит известные данные по пожаровзрывоопасности аэрозолей органических веществ, обсуждает влияние термической стойкости, химического строения и природы функциональных групп и заместителей в структуре веществ на их пожаровзрывоопасность. В главе подробно рассмотрены различные методики исследования веществ, часть главы посвящена описанию расчетных методов. В конце главы на основании литературного обзора автор формулирует задание на проведение исследования.

В главе 2 автор излагает экспериментальную часть своей работы и подробно описывает процессы, происходящие в веществах в ходе термического анализа при помощи ТГ-ДТА и ТГ-ДСК. Автор показывает, что первый этап термического разложения веществ, содержащих гидрохлорид, связан с разрывом данной связи. Автор указывает, что процесс термического

разложения фталоцианинов является экзотермическим, и лежит в высокой области температур 370-410 °С, что говорит о термостойкости данного класса соединений. Для всех веществ расшифрованы данные термического анализа, определены $t_{\text{нир}}$, потеря массы при термическом разложении и температуры максимумов экзотермических эффектов (при их наличии).

Глава 3 содержит результаты расчета кинетических параметров первого этапа термического разложения, выполненного с использованием двух независимых методик. Продемонстрирована сходимость результатов, полученных по указанным методикам. У веществ, содержащих гидрохлорид рассчитаны кинетические параметры отрыва гидрохлорида, и показано, что E_a этого процесса имеет низкие значения в интервале 56-76 кДж/моль. В данном разделе также проведено исследование процесса термического разложения исследуемых веществ. Для этого использовалась оригинальная методика термообработки веществ на установке ОТП и последующий анализ с помощью ИК-Фурье-спектроскопии.

В главе 4 исследуются показатели пожаровзрывоопасности веществ. При этом используются как методы ГОСТ 12.1.044-2018, так и нестандартизованные методики. Анализ параметров пожаровзрывоопасности 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.

Исполнение и оформление диссертации и автореферата

Весь материал изложен на высоком научном уровне, внутренняя логика изложения соблюдена. Несмотря на высокий уровень выполненной работы, можно отметить следующие замечания, не умаляющие ее значимости в целом:

1. В работе отсутствуют экспериментальные результаты по определению энтальпии образования соединений путем калориметрии. Это бы

позволило проверить теоретические расчеты данной характеристики веществ.

2. Термический анализ исследуемых веществ проведен на устаревшем оборудовании и в будущем результаты необходимо будет обновить. Есть некоторые замечания, требующие уточнения. Почему ДТГ кривая представлена в нечитаемом масштабе, при этом выводы по пикам приведены? Почему не проводились исследования в инертной среде? Почему различаются подходы к исследованиям разных веществ в работе (разный набор скоростей, отсутствие или наличие ДСК исследований)? Также результаты ДСК анализа представлены в тексте без редакции графиков из программы Mettler-Toledo (лишняя информация на графике, не переведены и не отредактированы оси).
3. Разрешение кривых ТГ, ДТГ и ДТА не позволяет визуально подтвердить результаты их интерпретации в таблицах. С чем это связано? В таблицах также не указано для каких температурных интервалов рассчитаны потери массы. Не все пики, появляющиеся при изменении скорости нагревания, объяснены в тексте.
4. Для изучения механизма первичной стадии процесса термического распада исследуемых веществ выбран метод ИК-Фурье спектроскопии, а образцы получают предварительным нагреванием. Результаты такого подхода будут отличаться от синхронных исследований ТГА-ИК (ТГА-МС) и имеют меньшую точность. Какова аргументация такого подхода?
5. На основании полученных кинетических параметров, приведенных в таблице 3.8, возможно рассчитать степень распада вещества при заданных температуре и времени хранения. Это усилило бы практическую часть работы. Почему не выполнены такие расчеты?

Рассмотренная работа на тему «Пожаровзрывоопасность новых лекарственных препаратов со сложным химическим строением» выполнена на высоком уровне, теоретически и практически значима, что подтверждается требуемым количеством публикаций и научных конференций. Работа соответствует паспорту специальности 2.10.1 «Пожарная безопасность», по актуальности, объему исследований, научной новизне и практической

значимости удовлетворяет требованиям Положения о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», утвержденного приказом и.о. ректора РХТУ им. Д.И. Менделеева от 14.09.2023 г. № 103 ОД, а её автор, Миловидов Павел Дмитриевич, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата технических наук по специальности учёной степени кандидата технических наук по специальности 2.10.1 - «Пожарная безопасность».

Официальный оппонент:

к.т.н., 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.

 / Кобелев Артем Александрович
«28» 09 2026 г.

Подпись Кобелева А.А. заверяю:



ЗАМ. НАЧАЛЬНИКА
ОТДЕЛА КАДРОВ
П.П.-КЗЧ СП. ДЕТЕРМУ



Академия Государственной противопожарной службы Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий.

129366, г. Москва, ул. Бориса Галушкина, д. 4.

+7 495 617 27 01; info@academygps.ru.