

ОЦЕНКА ПОЖАРОВЗРЫВООПАСНЫХ СВОЙСТВ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ТЕРИЗИДОН

До Тхань Хынг, Васин А. Я., Протасова А. К.

Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева

Аннотация: Информация о пожаровзрывоопасности крайне необходима для обеспечения безопасности в процессе разработки новых лекарств. В данной статье приводится оценка пожаровзрывоопасности теризидона - бактериостатического антибиотика широкого спектра действия. Исследования проведены с использованием расчетных и практических методов. Для вещества выполнен термический анализ. Данные переданы производителю препарата с рекомендацией использовать их для разработки мер безопасности на производстве.

Ключевые слова: Теризидон, температура вспышки, термический анализ, энтальпия образования, энтальпия сгорания.

EVALUATION OF FIRE AND EXPLOSIVE PROPERTIES OF THE TERIZIDONE

T.H. Do, A.Y. Vasin, A.K. Protasova

Abstract: Fire and explosion hazard information is essential to ensure safety in the research and development of new drugs. This article assesses the fire and explosion hazard of terizidone, a broad-spectrum bacteriostatic antibiotic, using computational and empirical methods, as well as thermal analysis. Data has been transferred to the substance manufacturer and is recommended for the development of industrial safety measures.

Keywords: Terizidone, flash point, thermal analysis, enthalpy of formation, enthalpy of combustion.

Правительством Российской Федерации 6 марта 2008 года было принято Постановление № ВЗ-Р-12 о развитии российской фармацевтической промышленности с перспективой до 2025 года. Одной из поставленных в документе задач является разработка антибиотиков. В ответ на Постановление за последнее время были синтезированы и находятся в процессе тестирования многие антибиотики. Предметом исследования данной статьи является именно такой препарат [1].

Образец антибиотика Терезидон (4-[[4-[(3-оксо-1,2-оксазолидин-4-ил)иминометил]фенил]метилен]-1,2-оксазолидин-3-он) был синтезирован в ФГУП «ГНЦ «НИОПиК» и предоставлен для исследований. С помощью расчетных и экспериментальных методов были определены показатели пожаровзрывоопасности Теризидона, а также был проведен термический анализ при разных скоростях нагрева, что позволило получить кинетические параметры.

Образец Теризидона представляет собой мелкодисперсный (диаметр частиц фракции < 100 нм) белый порошок, содержание влаги в котором не более 2 %. Эмпирическая формула $C_{14}H_{14}N_4O_4$. Молярная масса 302 г/моль. На рис. 1 изображена структурная формула соединения.

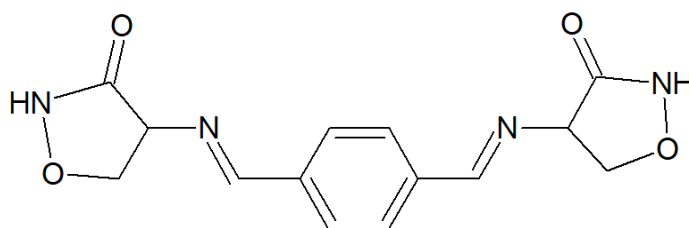


Рис. 1. Структурная формула Теризидона

Для подтверждения химического строения вещества использовался метод ИК-спектроскопии, проведенный на ИК-Фурье-спектрометре Nicolet 380 FT-IR, исследование было проведено в ЦКП РХТУ им. Д.И. Менделеева. Полученная в ходе анализа спектрограмма приведена на рис. 2. Соотнесение спектров выполнялось при помощи [2–4]. Присутствие в результатах соответствующих полос поглощения подтверждает строение. Полосы поглощения приведены далее (ν – валентные, d – деформационные).

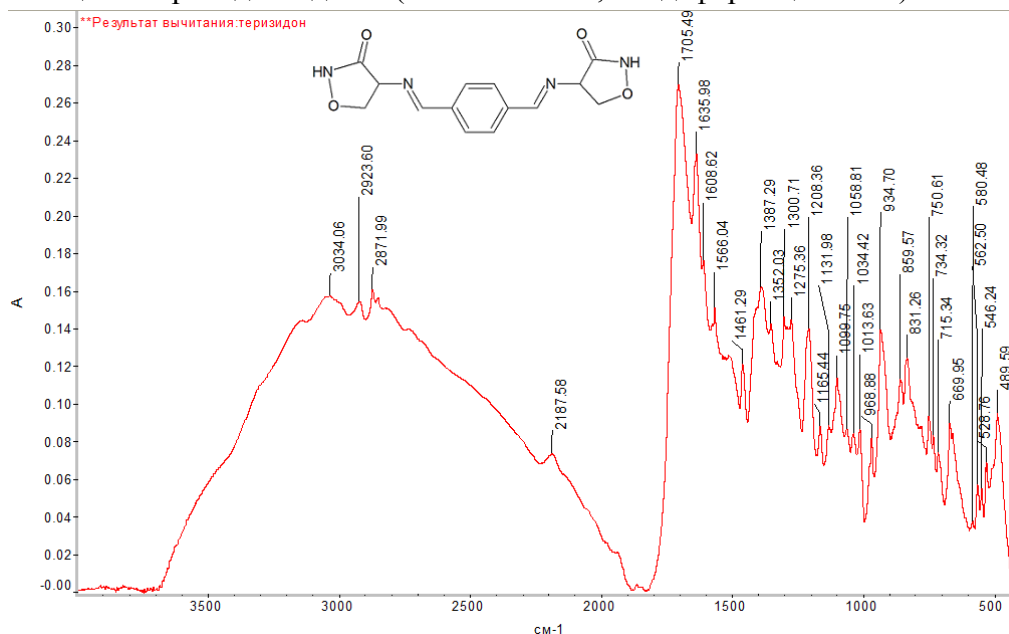


Рис. 2. ИК-спектрограмма Теризидона

Для теризидона были обнаружены характерные полосы поглощения $\text{C}_{\text{аром}}-\text{C}$ (ν , 1461 cm^{-1}), $\text{C}_{\text{аром}}-\text{H}$ (d , 1013 cm^{-1} , 1034 cm^{-1} и 1058 cm^{-1}), $\text{C}=\text{N}$ в открытой цепи (ν , 1636 cm^{-1}), $\text{C}-\text{H}$ в монозамещенных циклах (d , 751 cm^{-1} и 715 cm^{-1}), $-\text{CH}_2-$ (ν , 2872 cm^{-1}), $\text{C}-\text{O}$ (ν , 1301 cm^{-1} , 1275 cm^{-1} и 1209 cm^{-1}), а также $[-\text{C}-\text{O}-\text{N}-]$ в цикле (ν , 1566 cm^{-1} и 1461 cm^{-1}) [5][6].

Для образца несколькими методами было рассчитано значение энтальпий образования в газовой фазе. В качестве основного метода использовался расчет посредством программы МОРАС [7], позволяющей выполнять квантовые семиэмпирические расчеты [8]. Также выполнялся расчет при помощи двух аддитивных методов, основанных на вкладах межатомных связей [9] и вкладах групп атомов [10]. Результаты расчетов представлены в табл. 1.

Таблица 1

Расчет величины энтальпий образования посредством программного комплекса CS ChemBioUltra 14

Наименование гамильтониана	Энтальпия образования в МОРАС2016, ккал/моль	Наименование гамильтониана	Энтальпия образования в МОРАС2016, ккал/моль
MNDO	-10,01	PM6-DH2X	-18,04
MINDO-d	-15,82	PM6-D3H4	-15,24
PM5	-13,90	PM6-D3H4X	-15,25
PM6	-12,76	PM7	-13,92
PM6-DH+	-18,04	Среднее значение	-15,10
PM6-DH2	-18,04		

Аддитивные методы вкладов связей и групп не показали сходимости и в дальнейшем не были учтены.

Расчетными методами были получены:

1. Энтальпия плавления $\Delta H_{пл} = 22,57$ ккал/моль (по формуле Гамбилла).
2. Энтальпия испарения $\Delta H_{исп} = 17,49$ ккал/моль (в программе EPI Suite).
3. Энтальпия образования в твердом состоянии $\Delta H_{тв}^0 = -55,16$ ккал/моль.
4. Энтальпия сгорания:
 - а) по закону Гесса $\Delta H_{сг} = -24,08$ МДж/кг;
 - б) методом Коновалова-Хандрика [9] $\Delta H_{сг} = -22,12$ МДж/кг.

Для Теризидона по закону Гесса была рассчитана энтальпия сгорания (рекомендуется в качестве справочных величин), дополнительно она была рассчитана по методу Коновалова-Хандрика, результаты двух методик крайне близки, что подтверждает достоверность вычислений.

Термоанализ образцов при нескольких скоростях нагрева выполнялся на дериватографе типа "С" Паулиг-Паулиг-Эрдей. Характерные ТГ-ДТА кривые Теризидона (скорость нагрева 10 °С/мин) представлены на рис. 3.

На кривой ДТА дериватограммы Теризидона имеется сильный экзотермический эффект, сопровождающийся потерей массы (5 %, участок дериватограммы С), берущий начало при 132 °С (точка А) и достигающий максимума при 160 °С (точка В). Теплота процесса была определена и составила 526,5 кДж/кг – для этого провели сравнение площадей пиков исследуемого вещества (Теризидон) и эталона с известной величиной теплоты фазового перехода (в данном случае - аммиачная селитра) в идентичном температурном диапазоне на дериватограмме Теризидона с известными величинами теплот фазовых переходов (для аммиачной селитры), получив количество теплоты 526,5 кДж/кг.

Экспериментальное определение температуры вспышки (показатель, характерный для взрывчатых веществ, а также для твердых органических соединений, склонных к взрывчатому превращению) выполнили на установке ОТП. Использовалась методика, ранее успешно опробованная для изучения термической устойчивости некоторых промышленных взрывчатых составов на основе аммиачной селитры [11]. Навеска вещества массой 1,0 г помещалась в круглые тигли из алюминиевой фольги ($d=20$ мм, $h=10$ мм) и выдерживалась в течение 20 минут в изотермических условиях, наличие или отсутствие вспышки при этом определялось визуально. Полученное значение приведено в табл. 2. Потеря массы образца после определения температуры вспышки составила 78 %. При нагревании образца выше 115 °С наблюдается искрение и интенсивное выделение газов и паров в течение нескольких секунд. При внесении внешнего источника зажигания (пламя газовой горелки), выделяющиеся газы и пары вспыхивают и интенсивно горят 2-3 с.

По методике ГОСТ 12.1.044-89 [12] экспериментально определен нижний концентрационный предел распространения пламени (НКПР). При помощи руководства [13] рассчитали максимальное давление взрыва (P_{max}), максимальную скорость нарастания давления взрыва $(dP/dt)_{max}$ и минимальное взрывоопасное содержание кислорода (МВСК). В табл. 2 указаны результаты соответствующих экспериментов и расчетов.

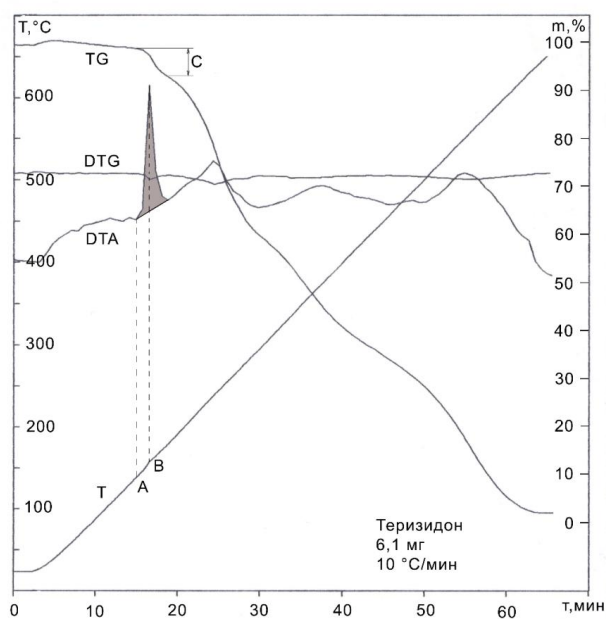


Рис. 3. Дериватограмма Теризидона при скорости нагрева 10 °С /мин

Таблица 2

Параметры пожаровзрывоопасности Теризидона

Вещество	Свойства				
Теризидон	$t_{\text{всп}}, ^\circ\text{C}$	НКПР, г/м^3	$P_{\text{max}}, \text{кПа}$	$(dP/d\tau)_{\text{max}}, \text{МПа/с}$	МВСК*, % об.
	115	63	632	47,4	11,1

* – параметры пожаровзрывоопасности веществ, полученные расчетными методами.

Экспериментальные данные позволяют сделать заключение о том, что препарат Теризидон является горючим веществом с повышенной опасностью, так как при достаточно низкой температуре (115 °С) начинает интенсивно разлагаться с большим выделением тепла, искрением и большой потерей массы до 80 %. Эксперимент по определению НКПР подтвердил теоретическое предположение, сделанное путем анализа химического строения вещества: пылевоздушная смесь Теризидона действительно оказалась взрывоопасной, её НКПР < 65 г/м³. Результаты исследований были переданы производителю, ФГУП «ГНЦ «НИОПиК». Данные могут использоваться технологами в целях снижения пожаровзрывоопасности производства на всех его этапах, включая начальный – стадию синтеза.

Авторы благодарят Центр коллективного пользования РХТУ им. Д.И. Менделеева за оперативный и точный анализ предоставляемых образцов.

Список литературы

1. Васин А.Я. [и др.]. Термический анализ и пожаровзрывоопасность новых лекарственных препаратов // Химическая промышленность сегодня. 2018. (5). С. 48–55.
2. Тарасевич Б.Н., ИК спектры основных классов органических соединений. Справочные материалы. // МГУ им. М.В. Ломоносова, химический факультет, кафедра органической химии, М., 2015, 55 с.
3. Анисимова Н.А. Идентификация органических соединений. Учебное пособие (для студентов, обучающихся по специальности «химия»). // Горно-Алтайск: РИО ГАГУ, 2009. — 95 с. (+ рисунки - всего 118 с.)

4. Беллами Л.Дж. Инфракрасные спектры сложных молекул. Пер. с англ. / Под ред. Ю. А. Пентина. // М.: Изд-во Иностранной литературы, 1963. – 592 с.
5. Humeida A. El-Obeid, Abdullah A. Al-Badr. Analytical Profile of D-Cycloserine, Editor(s): Klaus Florey, Abdullah A. Al-Badr, George A. Forcier, Harry G. Brittain, Lee T. Grady, Analytical Profiles of Drug Substances, Academic Press, Volume 18, 1990, Pages 567-597.
6. Ho-Hi Lee , Hisanori Yamaguchi , Hitoshi Senda , Shiro Maeda , Akio Kuwae & Kazuhiko Hanai. IR Study on Aqueous Solution Behavior of D-Cycloserine. Pages 685-700. 05 Nov 1996.
7. Программное обеспечение / MOPAC2016. Version: 16.060W, James .J. P. Steward. Steward Computational Chemistry // Режим доступа <http://OpenMOPAC.net> (дата обращения 26.03.2018).
8. W. Thiel Semiempirical Methods // Modern Methods and Algorithms of Quantum Chemistry, Proceedings, Second Edition, J. Grotendorst (Ed.). Jolm von Neumaim Institute for Computing, Julich, NIC Series, Vol. 3. ISBN 3-00-005834-6, pp. 261-283, 2000.
9. Корольченко А.Я., Корольченко Д.А. Пожаровзрывоопасность веществ и материалов и средства их тушения. Справочник: в 2-х ч. Часть I. / Корольченко А.Я., Корольченко Д.А., 2-е изд.,-е изд., Москва: Ассоциация «Пожнаука», 2004. 713 с.
10. Пальм В.А. Введение в теоретическую органическую химию / В.А. Пальм, Москва: Высшая школа, 1974. 447 с.
11. Akinin N.I. Mechanical and Thermal Sensitivity of Mixtures of Ammonium Nitrate with Combustible Hydrocarbons / Akinin N.I., Vasin A.Y., Dubovik A. V., Anosova E.B., Gadzhiev G.G., Shushpanov A.N., Viktorov S.D., Frantov A.E. // Coke and Chemistry – 2018. – Т. 61 – № 10 – С.408–412.
12. ГОСТ 12.1.044-89 (84) ССБТ. Пожаровзрывоопасность веществ и материалов. Номенклатура показателей и методы их определения, 1989 г.
13. Расчет основных показателей пожаровзрывоопасности веществ и материалов. Руководство // М., ВНИИПО. 2002. — 77с.

УДК 615.011

ПОЖАРОВЗРЫВООПАСНОСТЬ D-СЕРИНА И D-ЦИКЛОСЕРИНА

А.К. Протасова, Т.Х. До, А.Я. Васин

Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева

Аннотация: В работе определены экспериментальными и расчетными методами основные показатели пожаровзрывоопасности для d-серина и d-циclosерина. С помощью метода аддитивных связей, метода Бенсона и программного комплекса CS ChemBioUltra 14 были рассчитаны значения энтальпий образования и теплоты сгорания изучаемых соединений. Полученные данные могут способствовать снижению пожаровзрывоопасности производства на всех его этапах, начиная со стадии синтеза.

Ключевые слова: D-циclosерин, температура воспламенения, энтальпия образования, энтальпия сгорания.

Abstract: The main fire and explosion hazard indicators for d-serine and d-cycloserine are determined by experimental and calculation methods. The values of the enthalpy of formation of the studied compounds were calculated using the additive bonds method, the Benson method, and the CS ChemBioUltra 14 software package. The obtained data can help to reduce the fire and explosion hazard of production at all its stages, starting from the synthesis stage.

Keywords: D-Cycloserine, flash point, enthalpy of formation, enthalpy of combustion.