

УДК 544.421.42:536.755

До Т.Х., Васин А.Я., Шушпанов А.Н., Протасова А.К.

ПОЖАРОВЗРЫВООПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
D-ЦИКЛОСЕРИНА

До Тхань Хынг, аспирант 1-го года обучения кафедры техносферной безопасности, e-mail: zezo.ru@gmail.com;
Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия
125480, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 20

Васин Алексей Яковлевич, д.т.н., профессор кафедры техносферной безопасности

Шушпанов Александр Николаевич, аспирант 3-его года обучения кафедры техносферной безопасности

Протасова Александра Константиновна, бакалавр 4-ого года обучения кафедры техносферной безопасности

Новый лекарственный препарат D-циклосерин, который находится в процессе исследований и разработок, нуждается в информации о пожаровзрывоопасности. В данной статье приводятся показатели пожаровзрывоопасности D-циклосерина, полученные расчетными и экспериментальными методами. Для вещества также был проведен термический анализ. Результаты были переданы производителю для разработки регламентов по обеспечению безопасности производства.

Ключевые слова: D-циклосерин, температура воспламенения, термический анализ, энтальпия образования, энтальпия сгорания.

FIRE EXPLOSION HAZARD OF THE MEDICINE D-CYCLOSERINE

T.H. Do, A.Y. Basin, A.N. Shushpanov, A.K. Protasova

D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russia

The new drug D-Cycloserine, which is in the process of research and development, needs information on fire and explosion hazards. In this article, the D-Cycloserine fire and explosion hazard characteristics are provided by computational and experimental methods. In addition, thermal analysis was provided. The results were transferred to the manufacturer to ensure safety in the workplace.

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

В процессе производства лекарственных препаратов следует уделять особое внимание созданию безопасных с точки зрения пожаровзрывобезопасности условий труда. Необходимо всестороннее исследование с целью предоставления данных о пожаровзрывоопасности образцов лекарственных препаратов. Эти данные могут лечь в основу создания рекомендаций по безопасности как промышленного лабораторного комплекса, так и непосредственно производства [1].

Из ФГУП «ГНЦ «НИОПиК» был получен образец D-циклосерин (или (R)-4-амино-3-изоксазолидинон), который по своим фармакологическим свойствам является антибиотиком. В данной статье расчетными и экспериментальными методами определяются показатели пожаровзрывоопасности D-циклосерина, а также приводятся данные по его термическому анализу и кинетическим параметрам, полученным из них.

Образец D-циклосерина предоставлен в виде мелкодисперсного порошка белого цвета. Эмпирическая формула $C_3H_6N_2O_2$. Молекулярная масса 102,09 г/моль. Структурная формула соединения приведена на рис. 1.

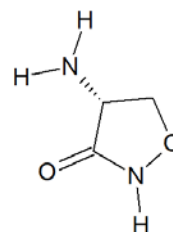


Рис 1. Структурная формула D-циклосерина

С помощью ИК-спектроскопии было подтверждено химическое строение исследуемого соединения. Соотнесение спектров было выполнено по [2] и [3]. Были обнаружены валентные колебания групп, действительно присутствующих в структуре вещества, а именно: $-NH_2$ (широкий пик $3300-2100\text{ см}^{-1}$) и торцевые колебания в районе 502 см^{-1} , C-H в монозамещенных циклах (751 и 714 см^{-1}), $-CH_2-$ ($2870-2845\text{ см}^{-1}$ и деформационные колебания в районе 1462 см^{-1}), C-O (1223 см^{-1}) и $[-C-O-N-]$ в цикле [4, 5] (1525 и 1462 см^{-1}). Также были обнаружены пики, характерные для вторичных амидов (1633 см^{-1} и диапазон $1700-1665\text{ см}^{-1}$).

Значения энтальпий образования исследуемого соединения в газообразной фазе определялись несколькими методами, в качестве основного метода использовался расчет посредством программного комплекса CS ChemBioUltra 14 [6], включающего в себя программу MORAC [7] (интегрированный пакет

для квантовых расчетов по полуэмпирическим базисам [8]). Дополнительно был выполнен ручной расчет двумя аддитивными методами — по вкладам связей [9] и по вкладам групп [10]. Из массива значений, полученных для каждого вещества, были отобраны наиболее коррелирующие между собой и взяты их средние значения. Для расчета по закону Гесса были определены энтальпии фазовых переходов. Энтальпия испарения определялась по формуле Трутона и составила 11,35 ккал/моль. Энтальпия плавления была рассчитана по формуле Гамбилла, ее значение составило 4,54 ккал/моль. Для D-циclosерина по закону Гесса была определена энтальпия сгорания, также она была рассчитана по методу Коновалова-Хандрика [11] — хорошая сходимости результатов двух методик подтверждает точность расчета. В качестве справочных величин рекомендуется использование энтальпий сгорания, рассчитанных по закону Гесса — как более достоверных. Значения энтальпий приведены в табл. 1.

Табл. 1. Величины энтальпий образования, сгорания и фазовых переходов исследуемых веществ

Метод расчета	Рассчитанные значения
Энтальпии образования $\Delta H_{f,2,ф.}$, ккал/моль	
ChemOffice (среднее 14 методов)	-41,28
аддитивный метод вкладов связей	-21,97
аддитивный метод вкладов групп	-19,36
аддитивный метод Бенсона (BGIT)	-19,80
среднее значение	-41,28
Стандартная энтальпия образования $\Delta H_{f,тв.ф.}$, ккал/моль	
	-56,98
Энтальпия сгорания $\Delta H_{сг.}^*$, МДж/кг	
Закон Гесса	-17,63
метод Коновалова-Хандрика	-15,84

Термический анализ образцов проводился на дериватографе типа “С” Эрдей-Эрдей-Паулиг при различных скоростях нагрева. Типичные ТГ-ДТА кривые D-циclosерина, полученные при скорости нагрева 10 °C/мин, представлены на рис. 2.

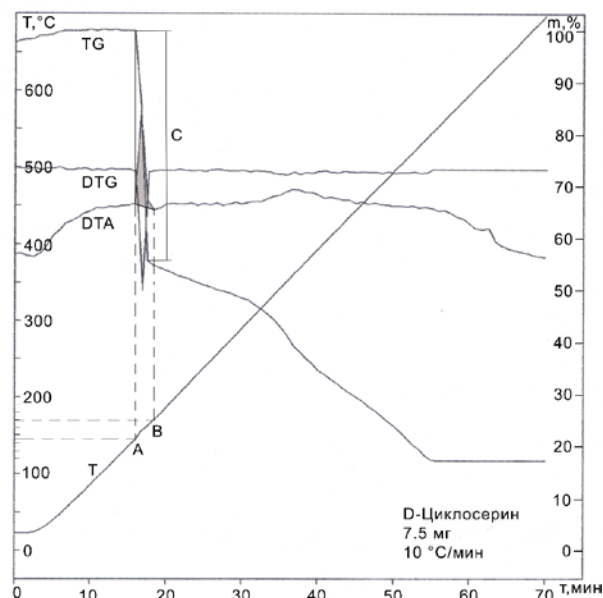


Рис. 2. ТГ-ДТА кривые D-циclosерина, скорость нагрева 10 °C/мин

При исследовании температурных характеристик вещества методом ТГ-ДТА на кривой ДТА наблюдается интенсивный экзотермический эффект с существенной потерей массы — 45 % (участок С), начинающийся при 145 °C (точка А). Для определения теплоты процесса сравнили площади соответствующих пиков на дериватограмме D-циclosерина с известными величинами теплот фазовых переходов (для аммиачной селитры), получив количество теплоты 209,64 кДж/кг. Экзотермический пик достигает максимума при 156 °C.

На стандартных установках по методике ГОСТ 12.1.044-89 [12] для исследуемых образцов были определены такие показатели пожаровзрывоопасности, как температура воспламенения ($t_{воспл}$), температура самовоспламенения ($t_{сам}$) и нижний концентрационный предел распространения пламени (НКПР). По руководству [11] были рассчитаны максимальное давление взрыва (P_{max}), максимальная скорость нарастания давления взрыва $(dP/dt)_{max}$ и минимальное взрывоопасное содержание кислорода (МВСК). Полученные данные приведены в табл. 2.

Табл. 2. Параметры пожаровзрывоопасности D-циclosерина

D-циclosерин	Свойства					
	$t_{воспл}$, °C	$t_{сам}$, °C	НКПР, г/м ³	P_{max}^* , кПа	$(dP/dt)_{max}^*$, МПа/с	МВСК*, % об.
	105	415	57	719	54	10,6

* — параметры пожаровзрывоопасности веществ, полученные расчетными методами.

По полученным экспериментальным данным было установлено, что исследуемый образец является горючим веществом, также был сделан вывод о том, что его пылевоздушная смесь

взрывоопасна (НКПР < 65 г/м³) — подтвердилось предположение, сделанное на основе анализа химического строения вещества, сделанное перед началом исследований. Экспериментально

полученная величина НКПР превышает расчетную (42 г/м^3), что обусловлено высоким содержанием в структуре вещества инертных элементов (N,O). [13-15]. Результаты исследований были переданы в ФГУП «ГНЦ «НИОПиК». Данные могут способствовать снижению пожаровзрывоопасности производства на всех этапах производства, начиная со стадии 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. Тарасеевич 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. Беллами Л. Дж. Инфракрасные спектры сложных молекул. Пер. с англ. / Под ред. Ю. А. Пентна. - М.: Изд-во Иностранной литературы. 1963. — 592 с.

4. 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.

5. 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.

6. Программное обеспечение / ChemOffice // ChemBio3D 14.0 UserGuide / ver. 2014 [электронный ресурс]. – Режим доступа www.cambridgesoft.com (дата обращения 20.02.2017).

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. Расчет основных показателей пожаровзрывоопасности веществ и материалов. Руководство // М., ВНИИПО. 2002. — 77с.

12. ГОСТ 12.1.044-89 (84) ССБТ. Пожаровзрывоопасность веществ и материалов. Номенклатура показателей и методы их определения, 1989 г.

13. Гаджиев Г. Г. Пожаровзрывоопасность некоторых органических соединений с экзпозифорными группами. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата технических наук // М.: РХТУ им. Д. И. Менделеева – 2017. – 17 с.

14. Изучение влияния инертных элементов в структуре вещества и механических примесей на горение пылей / А. Я. Васин, Л. К. Маринина, Г.Г. Гаджиев и др. // Актуальные вопросы совершенствования инженерных систем обеспечения пожарной безопасности объектов: материалы IV Всероссийской н/п конференции, посвященной Году гражданской обороны, Иваново, 18 апреля 2017 г. – 2017. – с. 17-23.

15. Изучение флегматизирующего действия инертных элементов в структуре вещества на горение пылей / С.А. Платонова, А. Н. Шушпанов, Г. Г. Гаджиев, А. Я. Васин // Сборник материалов XXVII н/п конференции Предупреждение. Спасение. Помощь. – 2017. – с. 81-84.