

УДК 615.011

## ТЕРМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И ПОЖАРОВЗРЫВООПАСНОСТЬ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Васин А.Я., Шушпанов А.Н., Аносова Е.Б., Маринина Л.К., Гаджиев Г.Г., Платонова С.А., Черепяхина И.И., Каньева О.С.

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

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ, ТЕРМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА, ТЕРМИЧЕСКОЕ РАЗЛОЖЕНИЕ, ПОЖАРОВЗРЫВООПАСНОСТЬ ВЕЩЕСТВ, ЭНТАЛЬПИИ ОБРАЗОВАНИЯ, ТЕПЛОТЫ СГОРАНИЯ

Исследуется термическая устойчивость и пожаровзрывоопасность трёх перспективных лекарственных препаратов: гидрохлорида 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК), его полупродукта синтеза — метилового эфира 5-нитролевулиновой кислоты (5-НЛК), 9-(2-морфолиноэтил)-2-(4-фторфенил)имидазо[1,2- $\alpha$ ]бензимидазола дигидрохлорида (АДР-1205) и N,N-дигидроксиламида N'-(3-диэтиламинопропил)-N'-(пара-нитробензоил) аминокислоты гидрохлорида (АДК-175). Подробно освещены процессы, протекающие в веществах при термическом воздействии на них, установлено влияние этих процессов на пожаровзрывоопасность образцов. Для всех веществ определены основные показатели пожаровзрывоопасности, а также рассчитаны величины энтальпий образования и сгорания. Для 5-НЛК определены кинетические параметры. Полученные сведения могут быть использованы при составлении технологических регламентов и оформлении паспорта безопасности производства исследованных лекарственных препаратов.

## ON THERMAL ANALYSIS AS WELL AS FIRE AND EXPLOSION HAZARDS OF NEW PHARMACEUTICALS

Vasin A.Y., Anosova E. B., Marinina L.K., Gadzhiyev G.G., Platonova S.A., Cherepakhina I.I., Kanayeva O.S.

Dmitry Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow

PHARMACEUTICALS, THERMAL ANALYSIS, THERMAL DECOMPOSITION, FLAMMABLE AND EXPLOSIVE PROPERTIES OF SUBSTANCES, ENTHALPIES OF FORMATION, HEAT OF COMBUSTION

This article explores the thermal stability and fire and explosion hazards of three promising pharmaceutical substances: hydrochloride of 5-aminolevulinic acid (5-ALA), its precursor for the synthesis of 5-nitrolevulinic acid methyl ester (5-NLC), 9-(2-morpholinoethyl)-2-(4-fluorophenyl)imidazo[1,2- $\alpha$ ]benzimidazole dihydrochloride (ADR-1205) and N, N-dicyclohexylamide N'-(3-diethylaminopropyl)-N'-(para-nitrobenzoyl) aminoacetic acid hydrochloride (ADC-175). The processes occurring in substances during thermal exposure have been covered in detail, the influence of these processes on the fire and explosion hazard of the samples was also established. For all substances, the main indicators of fire and explosion hazard have been determined, and the enthalpies of formation and combustion have been calculated. For 5-NLC kinetic parameters have been determined. The obtained information can be used in the preparation of process schedules and in the design of a safety data sheet for the production of the investigated pharmaceuticals.

**В** России на протяжении последних лет активно развивается и растет сектор фармацевтики. Основной причиной роста фармацевтической промышленности является стратегическое решение развития РФ с принятым комплексом мер по достижению данной задачи до 2025 года, оформленное решением правительства РФ от 6

марта 2008 № ВЗ-П-12. Главная задача программы рассчитана, прежде всего, на производство российских лекарственных препаратов, а также создание собственной фармацевтической базы. Одна из первостепенных задач — это разработка медицинских препаратов для выявления, диагностики, лечения заболеваний онкологического характера.

Одно из рассматриваемых веществ является как раз таким препаратом.

Цель настоящего исследования — изучение термической устойчивости и пожаровзрывоопасных свойств веществ, что является важным шагом на пути к обеспечению пожаровзрывобезопасности технологических процессов предприятий, выпускающих лекарственные препараты. Исследование актуально в контексте того, что синтезируемые вещества и их полупродукты содержат в структуре группы, определяющие их терапевтический эффект — и в то же время могут повышать пожаровзрывоопасность вещества.

Актуальность работы также обусловлена высокими темпами роста фармацевтической промышленности, что приводит к увеличению уровня риска возникновения аварий на производстве. Для снижения риска возникновения и ликвидации последствий аварий и катастроф необходимо знать пожаровзрывоопасные свойства технологических сред, обращающихся на производстве. Эффективность мероприятий по обеспечению пожаровзрывобезопасности производства и созданию безопасных условий труда напрямую зависит от правильности и полноты оценки пожаровзрывоопасных и физико-химических свойств исследуемых соединений.

Для определения пожаровзрывоопасности веществ широко применяются различные методы исследования, в том числе термический анализ, включающий в себя термогравиметрию (ТГ) и дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК). Использование данных методов позволяет получить важные характеристики пожарной опасности веществ.

В данном исследовании была проведена оценка пожаровзрывоопасности четырёх веществ — гидрохлорида 5-аминолевулиновой кислоты (далее 5-АЛК), его полупродукта синтеза — метилового эфира 5-нитролевулиновой кислоты (5-НЛК), 9-(2-морфолиноэтил)-2-(4-фторфенил)имидазо[1,2-а]бензимидазола дигидрохлорида (АДР-1205) и N,N-дициклогексиламида N'-(3-диэтиламинопропил)-N''-(пара-нитробензоил)аминоуксусной кислоты гидрохлорида (АДК-175). 5-АЛК и 5-НЛК были предоставлены ФГУП «ГНЦ НИОПиК», а АДР-1205 и АДК-175 — НИИ фармакологии имени В. В. Закусова.

5-АЛК — противоопухолевый лекарственный препарат. Эмпирическая формула  $C_5H_9NO_3 \times HCl$ . Находит применение для фотодиагностики и фотодинамической терапии злокачественных опухолей различной локализации, а также для лечения кожных заболеваний неопухолевого характера.

Кроме того, 5-АЛК может применяться в качестве стимулятора роста растений, гербицида и др. По предложенному способу гидрохлорид 5-АЛК получают из метилового эфира 5-нитролевулиновой кислоты [1]. Внешний вид — кристаллический порошок белого цвета, без запаха, легко растворим в воде, растворим в 96%-ном этиловом спирте и почти не растворим в ацетоне, pH 1%-ного раствора — 2,2–3,2.

5-НЛК — полупродукт синтеза гидрохлорида 5-аминолевулиновой кислоты. Эмпирическая формула  $C_6H_9NO_3$ . Внешний вид — светло-желтый кристаллический порошок, мало растворим в воде, растворим в ацетоне и 96%-ном этиловом спирте.

АДР-1205 — фармакологически активное вещество, обладающее каппа-опиоидной агонистической активностью, обезболивающее. Внешний вид — белый кристаллический порошок, трудно-растворимый в воде и спирте, однако обладающий высокой гигроскопичностью (влажность до 10 масс. %). Вещество легко комкуется, обладает высокой адгезией.

АДК-175 — антиаритмический препарат, кристаллический белый порошок желтоватого оттенка (при воздействии света желтеет сильнее), хорошо растворим в воде, этаноле, хлороформе, практически не растворяется в ацетоне и эфире.

Перед началом экспериментов все образцы высушивались, содержание влаги в итоге составляло не более 1 масс. %. Однако для АДР-1205 этого достигнуть не удалось вследствие его высокой гигроскопичности — образец очень быстро набирал 8–9 масс. % воды из воздуха. Перед испытанием каждый образец просеивался через прецизионное сито с ячейкой 100 мкм.

Физико-химические свойства веществ, их структурные формулы и молярные массы приведены в таблице 1.

Перед началом экспериментов и расчетов было подтверждено химическое строение веществ. Для всех четырёх веществ использовался метод ИК-спектроскопии посредством ИК-Фурье-спектрометра Nicolet 380 FT-IR. Соотнесение спектров выполнялось при помощи [3–5]. Наличие соответствующих полос поглощения стало подтверждением химического строения вещества. Полосы поглощения приведены ниже, в скобках приведены типы колебаний ( $\nu$  – валентные,  $d$  – деформационные).

Для метилового эфира 5-НЛК были обнаружены полосы поглощения нитрогруппы  $O_2N-$  (в составе нитропарафинов –  $\nu$ , 917  $cm^{-1}$  и характерная для нитрогруппы полоса –  $\nu$ , 845  $cm^{-1}$ ), а также элементов структуры  $-CH_2-C(O)-CH_2$  ( $\nu$ , 1731  $cm^{-1}$ ) и

Таблица 1. Молекулярная масса и физико-химические свойства исследованных веществ

Название вещества	Структурная формула	M, г/моль	t <sub>пл</sub> , °C	t <sub>кип</sub> , °C <sup>a</sup>
Метилвый эфир 5-нитролевулиновой кислоты (5-НЛК)		175	42–46	277
Гидрохлорид 5-аминолевулиновой кислоты (5-АЛК)		167,5	151– 155	298
9-(2-морфолиноэтил)-2-(4- фторфенил) имидазо[1,2- $\alpha$ ] бензимидазола дигидрохлорид (АДР-1205)		437,34	241	524
N,N-дициклогексиламида N'-(3-диэтиламинопропил)- N''-(пара-нитробензоил) аминоуксусной кислоты гидрохлорид (АДК-175)		537,15	196,4	669

Примечание. M — молекулярная масса, t<sub>пл</sub> — температура плавления, t<sub>кип</sub> — температура кипения.

<sup>a</sup> Рассчитано в программе ACDLab ChemSketch [2] для 760 мм.рт.ст.

C–O–C ( $\nu$ , 1173 см<sup>-1</sup>). Для гидрохлорида 5-АЛК помимо полос структурных групп отмечены характерные для аминокислот полосы поглощения, связанные с валентными колебаниями группы –CO<sub>2</sub> (2555 см<sup>-1</sup>, 2580 см<sup>-1</sup> и 1311 см<sup>-1</sup>), для –CH<sub>2</sub>–C(O)–CH<sub>2</sub> ( $\nu$ , 1727 см<sup>-1</sup>) и для –CH<sub>2</sub>–COOH ( $\nu$ , 1739 см<sup>-1</sup>).

Для АДР-1205 и АДК-175 были обнаружены характерные полосы поглощения связей C<sub>аром</sub>–C ( $\nu$ , 1482 см<sup>-1</sup>), C<sub>аром</sub>–H (d, 1019 см<sup>-1</sup>), –CH<sub>2</sub>– ( $\nu$ , 2862 см<sup>-1</sup>), а также специфические для каждого соединения элементы строения — группа морфолиноэтила ( $\nu$ ,

3060 см<sup>-1</sup>) и связь C<sub>аром</sub>–F ( $\nu$ , 1106 см<sup>-1</sup>) для АДР-1205, и связи группы O<sub>2</sub>N– (в составе арилов –  $\nu$ , 1550 см<sup>-1</sup> и характерная для нитрогруппы полоса –  $\nu$ , 850 см<sup>-1</sup>) и –C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> ( $\nu$ , 1074 см<sup>-1</sup>) для АДК-175.

Для оценки термического воздействия на вещества был использован метод ТГ-ДСК на приборе NETZSCH STA 449 F3 Jupiter. Исследование данным методом позволяет измерять изменения массы и тепловых эффектов при постепенном равномерном нагреве образца (с разными скоростями нагрева). Соответствующие кривые термоанализа

образцов приведены на рис. 1–4.

Как видно из *рисунка 1*, вещество 5-НЛК при нагревании сначала плавится и испаряется, при температуре (242–269) °С наблюдается начало экзотермического эффекта (точка А), который обусловлен отрывом группы NO<sub>2</sub> (слабая связь С–NO<sub>2</sub>). При дальнейшем повышении температуры, после термического разложения вещества начинается процесс термоокисления продуктов распада вещества кислородом воздуха с максимальным проявлением экзотермического эффекта при (450–510) °С (точка В). Эта область температур совпадает со значением температуры самовоспламенения образца (495 °С).

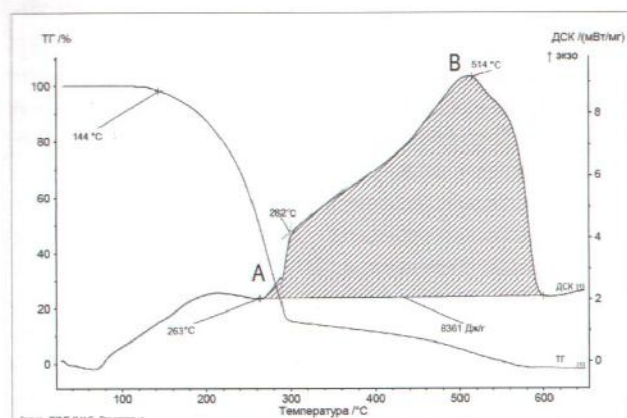


Рис. 1. Кривые ТГ-ДСК 5-НЛК (скорость нагрева 10 °С/мин)

На *рисунке 2* для 5-АЛК мы можем наблюдать потерю массы при температуре (167–210) °С, она соответствует 27 % масс., и сопровождается эндоэффектом, в котором сочетаются процесс плавления и эндотермического разложения (точка А). Массовое содержание группы HCl в структуре вещества составляет 21,2 %, поэтому можно предположить, что первичным актом распада вещества является отрыв группы HCl<sub>(г)</sub>. При нагревании, после плавления вещества при (167–210) °С происходит одновременный процесс испарения и отщепления хлористого водорода, поэтому суммарная потеря массы составляет 27 %. Подтверждением высказанного предположения механизма распада вещества являются литературные данные [6–8]. В работе [9] показано, что при нагревании лекарственных препаратов бразидола и афобазола, в первую очередь, происходит отрыв от молекулы хлористого водорода при температуре (195–220) °С, который сопровождается поглощением тепла. Далее для 5-АЛК при 290,7 °С (точка В) начинается экзотермический эффект, который видимо обусловлен термоокислением органической части молекулы кислородом воздуха. Максимальное проявление экзотермического эффекта наблюдается в точке С, при 565 °С, которое практически совпадает с тем-

пературой самовоспламенения вещества (575 °С).

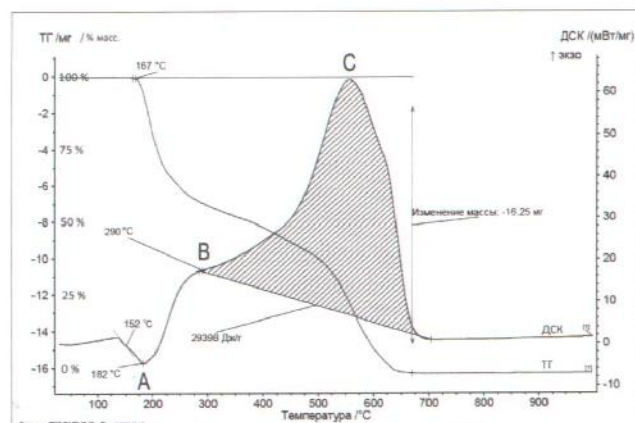


Рис. 2. Кривые ТГ-ДСК 5-АЛК (скорость нагрева 20 °С/мин)

Кривые ТГ-ДСК АДР-1205 приведены на *рисунке 3*, на котором видно, что при нагревании образца до 200 °С происходит равномерная потеря массы до 9 %, что можно объяснить испарением влаги (точка А) — вещество довольно гигроскопично. При 241 °С (точка В) наблюдается эндоэффект с потерей массы 10 %, который обусловлен отрывом групп HCl [10]. При 250 °С начинается экзотермический эффект (точка С) с выделением теплоты 599,1 кДж/кг, связанный с разложением вещества.

На *рисунке 4* представлены ТГ-ДСК кривые

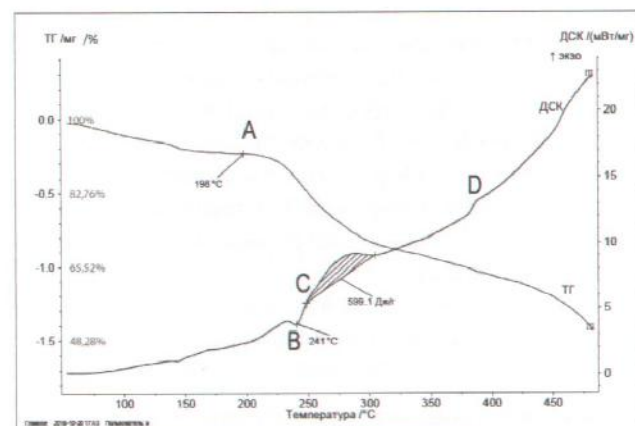


Рис. 3. Кривые ТГ-ДСК АДР-1205 (скорость нагрева 5 °С/мин)

АДК-175, можно видеть, что при температуре 196,4 °С на кривой ДСК наблюдается заметный эндоэффект, обусловленный плавлением вещества (точка А). При температуре 241 °С наблюдается начало убыли массы без выделения тепла (точка В), которое также обусловлено отрывом молекулы HCl, как и в случае с АДР-1205 [11]. При температуре (250–300) °С наблюдается экзотермический эффект с потерей массы до 40 масс. %, обусловленный дальнейшим разложением вещества. Величина экзотермического эффекта составила 319,7 кДж/кг.

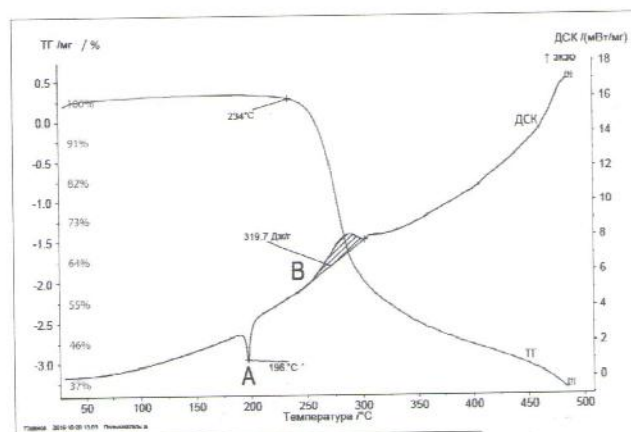


Рис. 4. Кривые ТГ-ДСК АДК-175 (скорость нагрева 5 °С/мин)

Пожаровзрывоопасные свойства указанных веществ были ранее изучены в работах [10–14]. Показатели пожаровзрывоопасности веществ во взвешенном и осевшем состояниях определялись по методикам ГОСТ [15] на стандартных аттестованных установках, а также с использованием расчётных методов.

Энтальпии образования исследуемых соединений для газообразной фазы рассчитывались при помощи программного комплекса CS ChemBioUltra 14 [16] с пакетом MOPAC [17] по двум методам — минимизации энергии молекул и методу поиска переходных состояний (в качестве базисов выбраны полуэмпирические методы [18]), дополнительно был выполнен ручной расчет несколькими аддитивными методами. Из 18 значений, полученных для каждого вещества, были отобраны наиболее близкие и взято их среднее арифметическое. Определялись значения энтальпий плавления и испарения. С учетом их значений была рассчитана энтальпия образования веществ в твердом состоянии.

Поскольку три вещества из четырех являются гидрохлоридами, то при выполнении расчетов для них также учитывалась оценочная энтальпия

солеобразования, равная  $-268$  кДж/моль. Для определения её значения ранее были рассмотрены схожие вещества (в частности, гуанидин), для которых известны энтальпии образования в твердом состоянии как для чистого вещества, так и для его гидрохлорида, разность указанных энтальпий составляет искомую величину [19].

На основании полученных значений энтальпий образования веществ были рассчитаны их энтальпии сгорания (по закону Гесса). Теплота сгорания также рассчитывалась методом Коновалова-Хандрика [20]. В качестве справочных величин рекомендованы энтальпии сгорания, рассчитанные по закону Гесса, как более достоверные. Значения энтальпий приведены в таблице 2.

Полученные показатели пожаровзрывоопасности четырех исследованных веществ приведены в таблице 3. В состоянии аэрогеля определялись такие показатели пожаровзрывоопасности, как способность к экзотермическому разложению, температуры воспламенения ( $t_{\text{вос}}$ ) и самовоспламенения ( $t_{\text{сам}}$ ), группа горючести. В состоянии аэрозвеси определялись величины значений нижних концентрационных пределов распространения пламени (НКПР), максимального давления взрыва ( $P_{\text{max}}$ ) и максимальной скорости нарастания давления взрыва  $(dP/dt)_{\text{max}}$ . Значения  $t_{\text{п.экз.р}}$  определялись по данным термоанализа. По методике ГОСТ [15] определялись следующие величины:  $t_{\text{вос}}$  и  $t_{\text{сам}}$  на установке ОТП, группа горючести на установке ОТМ. Величины НКПР получили при помощи опытов в стеклянном взрывном цилиндре.  $P_{\text{max}}$ ,  $(dP/dt)_{\text{max}}$  и МВСК рассчитывались по [20].

Из таблицы 3 видно, что пылевоздушная смесь АДР-1205 является пожаровзрывобезопасной при естественных условиях хранения. Это обусловлено высокой склонностью к адгезии и гигроскопичностью вещества, потенциалом к комкованию, а также присутствием инертных элементов N, O, галогена F и двух групп ОН (суммарно 36,92 масс. %)

Таблица 2. Величины энтальпий образования и сгорания исследуемых веществ

Метод расчета	Вещество			
	5-НЛК	5-АЛК	АДР-1205	АДК-175
	$\Delta H_{\text{г.ф.}}$ , кДж/моль			
Метод аддитивных связей [22]	-123	-	99	-513
Метод Бенсона [23]	-141	-136	-	-486
Среднее ChemOffice	-139	-135	88	-483
Среднее значение	-134	-136	94	-494
	$\Delta H_{\text{ср}}^{\circ}$ , МДж/кг			
Закон Гесса	-17,07	-14,49	-25,22	-33,49
Метод Коновалова-Хандрика	-16,81	-14,80	-25,32	-32,77

Таблица 3. Пожаровзрывоопасные свойства продуктов и полупродуктов синтеза

Вещество	Свойства							МВСК <sup>а</sup> , % об.
	Аэрогель				Аэровзвесь			
	Способность к экзотермич. разложению	$t_{вос}^b$ , °C	$t_{сам}^b$ , °C	Группа горючести	$P_{max}^a$ , кПа	$(dP/dt)_{max}^a$ , МПа/с	НКПР, г/м <sup>3</sup>	
5-НЛК	способен, $t_{нир}^6 = 242$ °C	185	495	горючее	671	50,3	48*	15,16
5-АЛК	не способен	305	575	горючее, трудновоспламеняемое	пожаровзрыво-безопасна		до 500 — нет	—
АДР-1205	способен, $t_{нир}^6 = 250$ °C	305	390	Горючее, средней воспламеняемости	пожаровзрыво-безопасна		до 500 — нет	—
АДК-175	способен, $t_{нир}^6 = 250$ °C	262	365	Горючее, средней воспламеняемости	464,1	34,81	57	11,45

<sup>а</sup> Параметры пожаровзрывоопасности веществ, полученные расчетными методами;

<sup>б</sup> Температура начала интенсивного (экзотермического) разложения определена методом ДСК при скорости нагрева 5 °C/мин.

Таблица 4. Результаты обработки ДСК-кривых метилового эфира 5-НЛК, необходимые для определения кинетических параметров термического распада

$\phi$ , °C /мин	$t_{нир}^b$ , °C	$k$ , с <sup>-1</sup>
2	257	0,0024184
5	273	0,0056969
10	282	0,0110272
20	287	0,0216624

в структуре вещества. Присутствие одновременно всех этих трех факторов делает пылевоздушную смесь пожаровзрывобезопасной. 5-АЛК не продемонстрировал физических свойств, обуславливающих снижение пожаровзрывоопасности, но доля инертных элементов в его структуре составила 53,7 масс. %. Таким образом, вещество попадает в область неустойчивого флегматизирующего влияния инертных элементов на процесс горения пылей при содержании N и O от 52,1 до 74,6 %, когда некоторые вещества в этой области способны воспламеняться, а некоторые нет. Более подробно данное явление рассмотрено в [23].

На основании кривых, полученных методом ДСК при разных скоростях нагрева ( $\phi$ , таблица 4), по методу Киссинджера [24] можно определить кинетические параметры термического распада метилового эфира 5-нитролевулиновой кислоты в неизотермических условиях (параметры уравнения Аррениуса [25]). Подробное описание методики приведено в [26]. Полученные значения константы скорости  $k$  приведены в таблице 4.

В монографии [27] показано, что вещества являются довольно стабильными при  $E_a \geq 40$  ккал/моль. Исходя из полученного значения энергии активации ( $E_a = 41$  ккал/моль) можно заключить, что метиловый эфир 5-НЛК довольно стабилен (под этим понимается, что за все время хранения и переработки вещества степень его превращения не превысит 0,02 %). Полученные кинетические параметры сопо-

ставимы с кинетическими параметрами термолитического распада схожих нитросоединений, представленных в работе [28]. Таким образом можно предположить, что первичным актом термического распада метилового эфира 5-НЛК является гомолитический разрыв связи C-NO<sub>2</sub> или протекание межмолекулярных реакций с участием нитрогруппы.

Были найдены значения натуральных логарифмов рассчитанных констант скорости  $k$ , необходимые для построения прямой в аррениусовских координатах, уравнение данной прямой:  $k$  (с<sup>-1</sup>) =  $5,46 \cdot 10^{10} \cdot \exp(-20.380/T)$ . По тангенсу угла наклона полученной прямой нашли энергию активации  $E_a = 171$  кДж/моль = 41 ккал/моль.

После определения значения энергии активации из уравнения Аррениуса, представленного в логарифмической форме, было найдено значение  $\lg A$  (ур. 1).

$$\lg A = \log k + \frac{171000}{2.3 \cdot 8.314 \cdot T_{max}} = 14,2, \text{ с}^{-1} \quad (1)$$

Детальное исследование термической устойчивости и пожаровзрывоопасных свойств четырех органических соединений с применением различных методов анализа позволило установить, что рассмотренные вещества могут представлять опасность в условиях производства при нагреве и пожаре, что может привести к чрезвычайной ситуации. Для ее предотвращения необходимо учитывать полученные сведения об особенностях поведения данных фармацевтических веществ и их промежуточных

продуктов. Эти сведения могут быть использованы при составлении технологических регламентов и оформлении паспорта безопасности производства исследованных лекарственных препаратов.

Коллектив авторов благодарит кафедру пожарной безопасности АГЗ МЧС России за помощь с термоанализом и Центр коллективного пользования РХТУ им. Д.И. Менделеева за проведенную ИК-спектроскопию.



### Библиография

1. Беляков Н.Г., Ворожцов Г.Н., Золина Н.В., Космынина Г.В., Лужков Ю.М., Лукьянец Е.А. Способ получения гидрохлорида 5-аминолевулиновой (5-амино-4-оксопентановой) кислоты. Патент РФ № 2146667, 2000 г.
2. Программное обеспечение / ACD // ChemSketch 6.0 [электронный ресурс]. – Режим доступа <http://www.cambridgesoft.com> (дата обращения 12.03.2018)
3. 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.
4. 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.)
5. Беллами Л.Дж. Инфракрасные спектры сложных молекул. Пер. с англ. / Под ред. Ю. А. Пентина. // М.: Изд-во Иностранной литературы, 1963. – 592 с.
6. Васин А.Я., Маринина Л.К., Аносова Е.Б., Гаджиев Г.Г. Пожаровзрывоопасность новых фармацевтических препаратов и полупродуктов их синтеза. // Химическая промышленность сегодня, 2012, № 5, с. 40-46.
7. Васин А.Я., Маринина Л.К., Аносова Е.Б., Гаджиев Г.Г. Пожаровзрывоопасность некоторых новых лекарственных препаратов и их полупродуктов. – Успехи в специальной химии и химической технологии: труды Всероссийской н/т конференции, посвященной 80-летию ИХТ ф-та РХТУ им. Д.И. Менделеева: // М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева, Дели плюс, 18-20 ноября 2015, с. 354-357.
8. Аносова Е.Б., Васин А.Я., Ляшенко С.М., Гаджиев Г.Г., Маринина Л.К. Термическая устойчивость и пожаровзрывоопасность продуктов и полупродуктов синтеза лекарственных препаратов. // Пожарная опасность, 2016. № 1, с. 163-168
9. Васин А.Я. Взаимосвязь химического строения и пожаровзрывоопасности органических красителей, лекарственных средств и их аэрозольей: Автореферат на соискание ученой степени д.т.н. М., 2008, 32 с.
10. Шушпанов А.Н., Черепахина И.И., Канаева О.С., Васин А.Я. Оценка пожаровзрывоопасности лекарственного препарата АДР-1205. // II Международная научно-практическая конференция молодых ученых по проблемам техносферной безопасности: материалы конференции. – Т. 2017. – РХТУ им. Д.И. Менделеева Москва, 2017. – С. 21–24.
11. Шушпанов А.Н., Черепахина И.И., Канаева О.С., Васин А.Я. Оценка пожаровзрывоопасности лекарственного препарата АДК-175. // II Международная научно-практическая конференция молодых ученых по проблемам техносферной безопасности: материалы конференции. – Т. 2017. – РХТУ им. Д.И. Менделеева Москва, 2017. – С. 17–21.
12. Платонова С.А., Шушпанов А.Н., Васин А.Я., Гаджиев Г.Г. Исследование пожаровзрывоопасных свойств гидрохлорида 5-аминолевулиновой кислоты и его полупродукта синтеза. // Успехи в химии и химической технологии: сб. науч. тр. Том XXXI, № 13, Москва. – Т. 31 из 13. – РХТУ им. Д.И. Менделеева, 2017. – С. 78–80.
13. Васин А.Я., Шушпанов А.Н., Аносова Е.Б. и др. Оценка пожаровзрывоопасных свойств лекарственных препара-

тов АДР-1205 и АДК-175. // Современные пожаробезопасные материалы и технологии. Сборник материалов международной научно-практической конференции. – ФГБОУ ВО Ивановская пожарно-спасательная академия ГПС МЧС России Иваново, 2017. – С. 28–35.

14. Платонова С.А., Васин А.Я., Шушпанов А.Н., Гаджиев Г.Г. Пожаровзрывоопасность гидрохлорида 5-аминолевулиновой кислоты и его полупродукта синтеза. // II Международная научно-практическая конференция молодых ученых по проблемам техносферной безопасности: материалы конференции. – Т. 2017. – РХТУ им. Д.И. Менделеева Москва, 2017. – С. 14–17.
15. ГОСТ 12.1.044-89 (84) ССБТ. Пожаровзрывоопасность веществ и материалов. Номенклатура показателей и методы их определения, 1989 г.
16. Программное обеспечение / ChemOffice // ChemBio3D 14.0 [электронный ресурс]. – Режим доступа <http://www.cambridgesoft.com> (дата обращения 12.09.2018)
17. Программное обеспечение / MOPAC2016, Version: 16.060W, James J. P. Stewart, Stewart Computational Chemistry // Режим доступа <http://OpenMOPAC.net> (дата обращения: 12.09.2018)
18. Thiel W. Semiempirical Methods. Modern Methods and Algorithms of Quantum Chemistry, Proceedings, Second Edition, J. Grotendorst (Ed.) // John von Neumann Institute for Computing, Julich, NIC Series, Vol. 3, ISBN 3-00-005834-6, pp. 261-283, 2000.
19. Dorofeeva O.V., Ryzhova O.N., Sinditskii V.P. Enthalpy of formation of guanidine and its amino and nitro derivatives // Structural Chemistry. – 2015. – Vol. 26, no. 5-6. – P. 1629–1640.
20. Корольченко А.Я., Корольченко Д.А. Пожаровзрывоопасность веществ и материалов и средства их тушения. Справочник. Часть 1. // М. Ассоциация «Пожнаука», 2004 г., 713 с.
21. Расчет основных показателей пожаровзрывоопасности веществ и материалов. Руководство. // М., ВНИИПО, 2002, 77с.
22. Рид Р., Праусниц Дж., Шервуд Т. Свойства жидкостей и газов // Л.: Химия, 1982, с. 216-236.
23. Платонова С.А., Шушпанов А.Н., Гаджиев Г.Г., Васин А.Я. Изучение флегматизирующего действия инертных элементов в структуре вещества на горение пылей. // Сборник материалов XXVII Международной научно-практической конференции Предупреждение. Спасение. Помощь. – 2017. – С. 81–84.
24. Kissinger H. E. Reaction kinetics in differential thermal analysis. // Anal. Chem., 1957, Vol.29 (11), pp. 1702–1706.
25. Денисов Е.Т. Кинетика гомогенных химических реакций Учебное пособие. – 2-е изд., перераб. и доп. // М.: Высшая школа, 1988. - 392 с.
26. Васин А.Я., Гаджиев Г.Г., Райкова В.М. и др. О взрывоопасности некоторых органических соединений с эксплозифорными группами. // Химическая промышленность сегодня. – 2016. – № 12. – С. 51–55.
27. Манелис Г.Б., Назин Г.М., Рубцов Ю.И., Струнин В.А. Термическое разложение и горение взрывчатых веществ и порохов // М.: Наука, 1996. - 223 с.

### References

1. Belyakov N.G., Vorozhtsov G.N., Zolina N.V., Kosmyrina G.V., Luzhkov Y.M., Lukyanets E.A. A method for producing 5-aminolevulinic (5-amino-4-oxopentanoic acid) hydrochloride. RU 2146667, 2000 (in Russ.)
2. Software, ACD, ChemSketch 6.0, online resource, URL: <http://www.cambridgesoft.com>
3. Tarasevich B.N., IR spectra of the main classes of organic compounds. Reference materials. M: Moskovskiy Gosudarstvennyy Universitet, 2015. 55 p. (in Russ.)
4. Anisimova N.A. Identification of organic compounds. Textbook (for students studying in the specialty "chemistry"), Gorno-Altai: RIO GAGU, 2009. 95 p. (in Russ.)
5. Bellamy L.J. Infrared spectra of complex molecules. Trans. from English. Ed. Yu. A. Pentin. - M: Izdatelstvo Inostrannoy

Literature, 1963. 592 p. (in Russ.)

6. Vasin A.Ya., Marinina L.K., Anosova E.B., Gadzhiev G.G. Fire and explosion hazard of new pharmaceutical preparations and intermediates for their synthesis, *Khimicheskaya promyshlennost segodnya* [Chemical Industry Today], 2012, no. 5, pp. 40-46. (in Russ.)
7. Vasin A.Ya., Marinina L.K., Anosova E.B., Gadzhiev G.G. Fire and explosion risk of some new drugs and their intermediates, *Uspekhi v specialnoy khimii i khimicheskoy tekhnologii* [Achievements in special chemistry and chemical technology], M: MUCTR, DeLi Plus, 2015. pp. 354-357. (in Russ.)
8. Anosova E.B., Vasin A.Ya., Lyashenko S.M., Gadzhiev G.G., Marinina L.K. Thermal stability and fire and explosion hazard of products and intermediates for the synthesis of medicinal products, *Pozharnaya opasnost* [Fire Danger], 2016, no. 1, pp. 163-168. (in Russ.)
9. Vasin A.Ya. Interrelation of the chemical structure and fire and explosion hazard of organic dyes, pharmaceuticals and their air mixtures. PhD thesis, M., 2008. (in Russ.)
10. A.N. Shushpanov, I.I. Cherepakhina, O.S. Kanaeva, A. Ya. Vasin. Assessment of the fire and explosion hazard of the drug ADR-1205, II Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsia molodykh uchenykh po problemam tekhnosfernoy bezopasnosti: materialy konferentsii [II International Scientific and Practical Conference of Young Scientists on the Problems of Technospheric Security: conference materials], M: MUCTR, 2017, pp. 21-24. (in Russ.)
11. A.N. Shushpanov, I.I. Cherepakhina, O.S. Kanaeva, A.Ya. Vasin. Assessment of the fire and explosion hazard of the drug ADK-175, II Mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsia molodykh uchenykh po problemam tekhnosfernoy bezopasnosti: materialy konferentsii [II International Scientific and Practical Conference of Young Scientists on the Problems of Technospheric Security: conference materials], M: MUCTR, 2017, pp. 17-21. (in Russ.)
12. S.A. Platonova, A.N. Shushpanov, A.Ya. Vasin, G.G. Gadzhiev. Investigation of the fire and explosive properties of 5-aminolevulinic acid hydrochloride and its synthetic half-product, *Uspekhi v khimii i khimicheskoy tekhnologii* [Achievements in Chemistry and Chemical Technology], M.: MUCTR, no. 13, 2017, pp. 78-80. (in Russ.)
13. A.Ya. Vasin, A.N. Shushpanov, E.B. Anosova, etc. Assessment of the fire and explosion hazard properties of ADR-1205 and ADC-175, *Sovremennye ognestoykie materialy i tekhnologii, kolleksiya materialov mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii* [Modern fireproof materials and technologies. Collection of materials of the international scientific and practical conference], Ivanovo, 2017, pp. 28-35. (in Russ.)
14. S.A. Platonova, A.Ya. Vasin, A.N. Shushpanov, G.G. Gadzhiev. Fire and explosion danger of 5-aminolevulinic acid hydrochloride and its synthetic half-product, II mezhdunarodnaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya molodykh uchenykh po problemam tekhnosfernoy bezopasnosti: materialy konferentsii [II International Scientific and Practical Conference of Young Scientists on the Problems of Technospheric Security: proceedings], M.: MUCTR, 2017, pp. 14-17. (in Russ.)
15. GOST 12.1.044-89 (84) SSBT. Fire and explosion hazard of substances and materials. Nomenclature of indicators and methods for their determination, 1989. (in Russ.)
16. Software, ChemBio3D 14.0, online resource, URL: <http://www.cambridgesoft.com>
17. W. Thiel, *Semiempirical Methods: Modern Methods and Algorithms of Quantum Chemistry*, Proceedings, Second Edition, J. Grotendorst (Ed.), Julich: John von Neumann Institute for Computing, vol. 3, pp. 261-283, 2000.
18. Dorofeeva O.V., Ryzhova O.N., Sinditskii V.P. Enthalpy of formation of guanidine and its amino and nitro derivatives, *Structural Chemistry*, vol. 26, 2015.
19. Korolchenko A.Ya., Korolchenko D.A. Fire and explosion hazard of substances and materials and their extinguishing agents. Directory. Part 1., M.: Assotsiatsiya "Pozhnauka", 2004, 713 p. (in Russ.)
20. Reed R., Prausnitz J., Sherwood T. Properties of liquids and gases, L.: Chemistry, 1982, pp. 216-236. [in Russ.]
21. S.A. Platonova, A.N. Shushpanov, G.G. Gadzhiev, A.Ya. Vasin. Study of the phlegmatizing effect of inert elements in the structure of matter on the combustion of dusts, *Materialy XXVII mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii Preduprezhdenie. Spasenie. Pomosch* [Proceedings of the XXVII International Scientific and Practical Conference Warning. The rescue. Help.], 2017, pp. 81-84. (in Russ.)
22. Kissinger H. E. Reaction kinetics in differential thermal analysis, *Anal. Chem.*, 1957, vol. 29 (11), pp. 1702-1706.
23. Denisov E. T. Kinetics of homogeneous chemical reactions. Textbook. 2nd ed., M.: Vyshaya shkola, 1988, 392 p. (in Russ.)
24. A.Ya. Vasin, G.G. Gadzhiev, V.M. Raikova et al. Explosion hazard of some organic compounds with explosive groups, *Khimicheskaya promyshlennost segodnya* [Chemical Industry Today], no. 12, 2016, pp. 51-55. (in Russ.)
25. Manelis G.B., Nazin G.M., Rubtsov Yu.I., Strunin V.A. Thermal decomposition and burning of explosives and gunpowders, M.: Nauka, 1996, 223 p. (in Russ.)

#### Авторы:

**Алексей Яковлевич Васин**

профессор каф. техносферной безопасности, доктор технических наук,

РХТУ им. Д.И. Менделеева.

**Александр Николаевич Шушпанов**

аспирант каф. техносферной безопасности,

РХТУ им. Д.И. Менделеева,

E-mail: [vremena@me.com](mailto:vremena@me.com)

**Евгения Борисовна Аносова**

доцент каф. пожарной безопасности, кандидат технических наук,

АГЗ МЧС России

**Людмила Константиновна Маринина**

профессор каф. техносферной безопасности, кандидат

химических наук,

РХТУ им. Д.И. Менделеева

**Гарун Гамзатович Гаджиев**

ассистент каф. техносферной безопасности, кандидат

технических наук,

РХТУ им. Д.И. Менделеева;

**Светлана Александровна Платонова**

магистрант 2-го года обучения каф. техносферной безопасности,

РХТУ им. Д.И. Менделеева.

**Ирина Игоревна Черепяхина**

магистрант 1-го года обучения каф. техносферной безопасности

РХТУ им. Д.И. Менделеева.

**Ольга Сергеевна Канаева**

магистрант 1-го года обучения каф. техносферной безопасности

РХТУ им. Д.И. Менделеева.