

DOI: 10.24000/0409-2961-2021-12-72-78

УДК 543.637.5:614.833.2

© Коллектив авторов, 2021

Термическое разложение D-циклосерина и теризидона



А.Я. Васин,
д-р техн. наук, проф.



Д.Т. Хынг,
аспирант



Г.Г. Гаджиев,
канд. техн. наук, доцент,
gadzhiev.g.g@muctr.ru



В.М. Райкова,
канд. техн. наук, доцент



А.Н. Шушпанов,
канд. техн. наук,
ст. преподаватель

РХТУ им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия

Исследовано термическое разложение D-циклосерина и теризидона в окислительной (воздух) и инертной средах с использованием дифференциального термического анализа. Установлено, что в инертной атмосфере вещества сохраняют способность к экзотермическому разложению. Методом Озавы — Флинна — Уолла определена энергия активации процесса термодеструкции теризидона. Показана близость расчетных значений температур вспышки к экспериментальным. Сделаны выводы о склонности обоих веществ к интенсивному экзотермическому разложению с возможностью развития теплового взрыва при определенных условиях.

Ключевые слова: D-циклосерин, теризидон, температура вспышки, интенсивное экзотермическое разложение, термический анализ.

Для цитирования: Васин А.Я., Хынг Д.Т., Гаджиев Г.Г., Райкова В.М., Шушпанов А.Н. Термическое разложение D-циклосерина и теризидона // Безопасность труда в промышленности. — 2021. — № 12. — С. 72–78. DOI: 10.24000/0409-2961-2021-12-72-78

Введение

С 2010 г. в фармацевтической промышленности наблюдается положительная тенденция к увеличению числа инновационных предприятий. Однако о решении задачи импортозамещения говорить еще рано [1]. С 2021 по 2025 г. реализуется завершающий III этап Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года, который предполагает внедрение эффективных моделей лекарственного обеспечения на всей территории страны [2]. Это должно привести к созданию новых и совершенствованию старых производственных мощностей.

Успешное функционирование предприятий химико-фармацевтической индустрии в первую очередь определяется созданием безопасных условий их эксплуатации, где ключевую роль играет обеспечение пожаровзрывобезопасности. Около 95 % технологических процессов по производству синтетических лекарственных средств и витаминов, а также 85 % — по изготовлению антибиотиков и готовых лекарственных форм относятся к категории пожаровзрывоопасных [3].

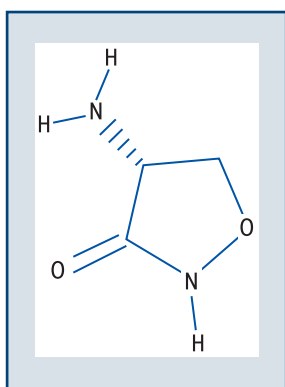
Функциональные группы в антибиотиках, определяющие их терапевтический эффект, в ряде случаев могут оказывать влияние (часто — негативное) на пожаровзрывоопасные свойства вещества. Необходимо всесторонне исследовать пожаровзрывоопасность сырья, полупродуктов и готовых лекарственных препаратов. Полученные результаты должны использоваться для обеспечения безопасности как промышленного лабораторного комплекса, так и непосредственно производства.

В целях изучения от ФГУП «ГНЦ «НИОПИК» получены два лекарственных препарата: D-циклосерин и теризидон. Их объединяет не только общее назначение (противотуберкулезные антибиотики), но и одна структурная группа (оксазолидин). Характеристики веществ представлены в табл. 1, структурные формулы — на рис. 1, 2. Содержание влаги в образцах не превышало 1 масс. %. Перед испытанием каждый образец просеивался через прецизионное сито с ячейкой 100 мкм.

Исследование проводили с использованием расчетных и экспериментальных методов, в том числе термического анализа, включающего в се-

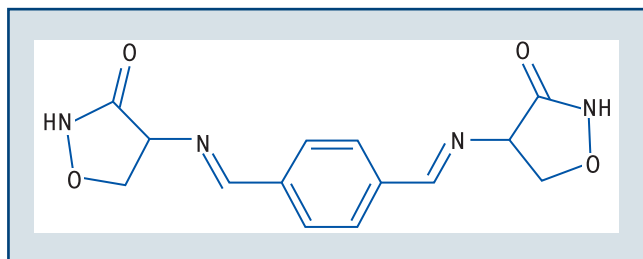
Таблица 1

Название вещества	Эмпирические формулы и молярная масса M	Описание	Фармакологическое действие
D-циклосерин	$C_3H_6N_2O_2$ ($M = 102,09$ г/моль) (R)-4-Амино-3-изоксазолидинон	Мелкодисперсный белый порошок с желтоватым оттенком, хорошо растворимый в воде. Водные растворы стабильны в основной среде, препарат крайне быстро разрушается в кислых средах	Обладает широким спектром антибактериального действия, угнетает грамположительные и грамотрицательные бактерии. Способен задерживать рост микобактерий (возбудителей) туберкулеза [4]
Теризидон	$C_{14}H_{14}N_4O_4$ ($M = 302,29$ г/моль) 4-[[4-[(3-Оксо-1,2-оксазолидин-4-ил)иминометил]фенил]метиленденамино]-1,2-оксазолидин-3-он	Мелкодисперсный белый порошок, хорошо растворимый в воде	Используется в основном для лечения мультилекарственно-устойчивых форм туберкулеза в сочетании с другими препаратами [5, 6]. Производное D-циклосерина



▲ Рис. 1. Структурная формула D-циклосерина

▲ Fig. 1. Structural formula of D-cycloserine



▲ Рис. 2. Структурная формула теризидона

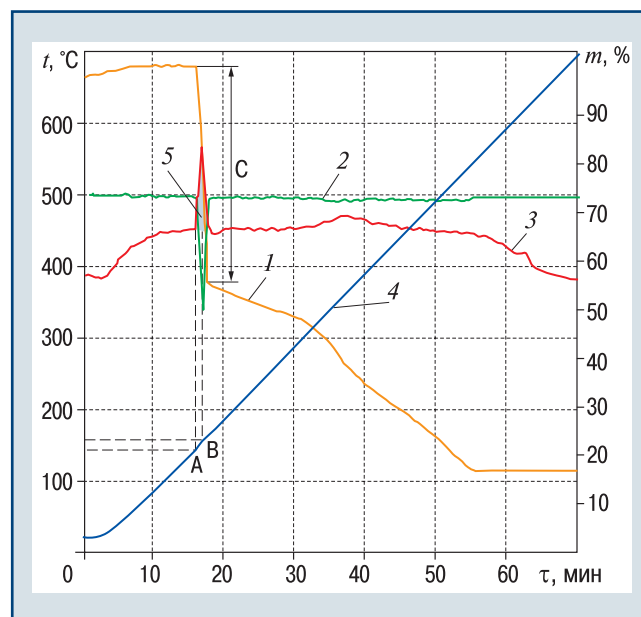
▲ Fig. 2. Structural formula of terizidone

Экспериментальная часть

Термический анализ образцов выполнен на дериватографе типа «С» системы Паулик — Паулик — Эрдей в окисляющей среде (воздух) при скоростях нагрева 2,5; 5; 10 и 15 °С/мин и в инертной среде (гелий, азот) при скорости нагрева 10 °С/мин. Использование разных скоростей нагрева в атмосфере воздуха обеспечило возможность расчета кинетических параметров. Характерные дериватограммы D-циклосерина и теризидона представлены на рис. 3–6 (здесь t — температура, °С; m — масса, %; τ — время, мин; 1 — кривая TG; 2 — кривая DTG (автоматически вырабатываемая и регистрируемая

быя термогравиметрический анализ (далее — TG) и дифференциальный термический анализ (далее — DTA). Данный подход успешно применяют в научно-исследовательских учреждениях и экспертных организациях для изучения свойств веществ и материалов в условиях температурного воздействия. Еще одно несомненное достоинство методики — возможность определения кинетических параметров протекающих процессов.

производная от TG, характеризующая скорость превращения вещества); 3 — кривая DTA; 4 — температурная кривая T ; 5 — области экзотермических пиков).

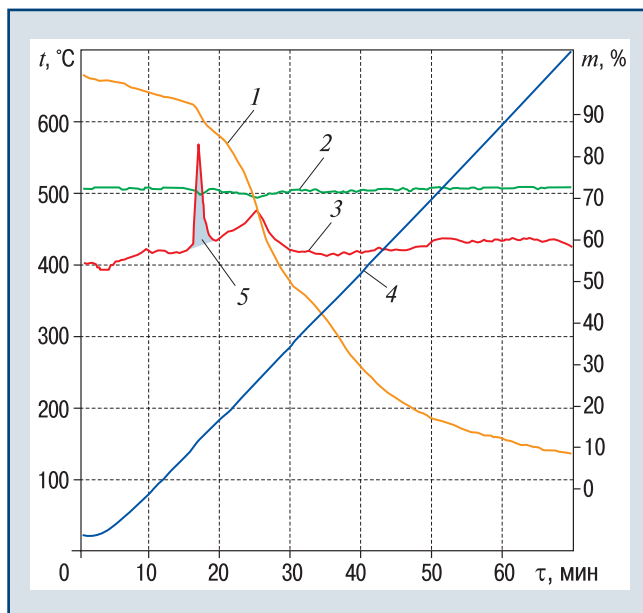


▲ Рис. 3. Кривые TG и DTA для D-циклосерина (7,5 мг, скорость нагрева 10 °С/мин, воздух)

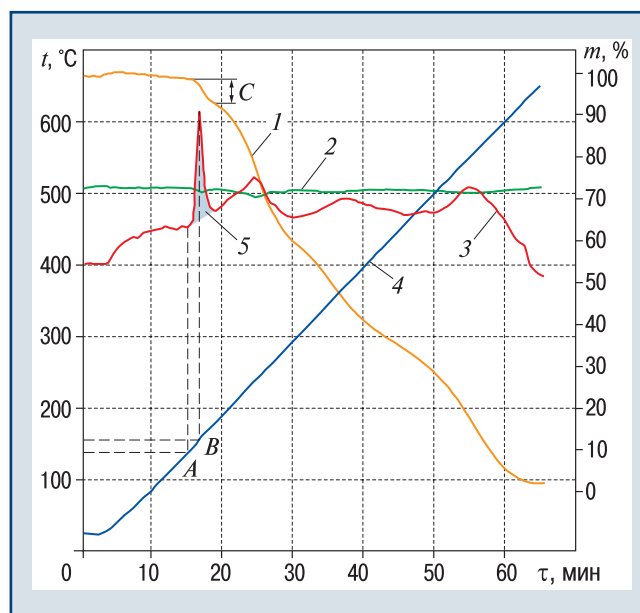
▲ Fig. 3. TG and DTA curves for D-cycloserine (7.5 mg, heating rate 10 °C/min, air)

Анализ кривых TG и DTA, полученных в среде воздуха (см. рис. 3, 4), показывает, что вещества не плавятся до температур разложения. Интенсивное экзотермическое разложение (точки А) начинается при 145 и 135 °С соответственно у D-циклосерина и теризидона. Процессы интенсивного разложения (участки С) сопровождаются резкой потерей массы у D-циклосерина (45 масс. %) и незначительной — у теризидона (5 масс. %).

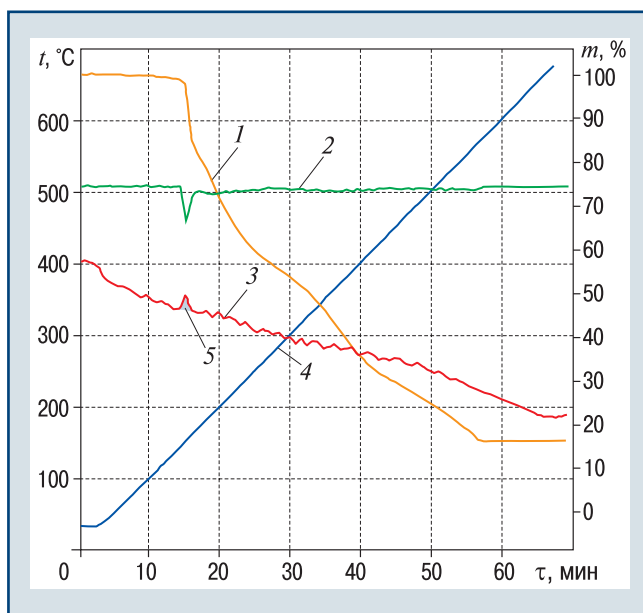
Для определения тепловых эффектов процессов разложения выполнено сравнение площадей экзотермических пиков 5 (см. рис. 3–6) исследуемых веществ с площадью эндотермического пика аммиачной селитры, характеризующего фазовый переход при 169 °С, тепловой эффект которого из-



▲ Рис. 4. Кривые TG и DTA для теризидона (6,1 мг, скорость нагрева 10 °С/мин, воздух)
▲ Fig. 4. Terizidone TG and DTA curves (6.1 mg, heating rate 10 °C/min, air)



▲ Рис. 6. Кривые TG и DTA для теризидона (6,1 мг, скорость нагрева 10 °С/мин, азот)
▲ Fig. 6. Terizidone TG and DTA curves (6.1 mg, heating rate 10 °C/min, nitrogen)



▲ Рис. 5. Кривые TG и DTA для D-циклосерина (7,5 мг, скорость нагрева 10 °С/мин, гелий)
▲ Fig. 5. TG and DTA curves for D-cycloserine (7.5 mg, heating rate 10 °C/min, helium)

вестен и составляет 80 кДж/кг [7]. При расчете учтены массы навесок, отобранные для проведения термического анализа. В результате энтальпия экзотермического эффекта $\Delta H_{\text{экз.эфф}}$ D-циклосерина составила -210 кДж/кг, а теризидона — -526 кДж/кг.

Сравнение кривых TG и DTA, построенных в среде воздуха, с кривыми, полученными в инертной среде (см. рис. 5, 6), показывает, что характер кривых и величина экзотермического пика у D-циклосерина изменились, а у теризидона остались без существенных изменений. У D-циклосерина заметно уменьшились

потеря массы (с 45 масс. % в среде воздуха до 15 масс. % в среде гелия) и количество выделяемого при распаде тепла. Это свидетельствует об активном участии кислорода воздуха в термоокислительных процессах, протекающих на начальном этапе термодеструкции. Наоборот, в процессах термодеструкции теризидона вплоть до 200–300 °С кислород воздуха не участвует.

Наличие резких экзотермических пиков в инертной среде у исследованных веществ свидетельствует об их потенциальной взрывоопасности в конденсированном состоянии. В условиях затрудненного теплоотвода, например при больших массах вещества, достижение критической температуры может привести к тепловому взрыву. С этой точки зрения вещества, обладающие большим тепловым эффектом, представляются наиболее опасными, т.е. теризидон взрывоопаснее D-циклосерина.

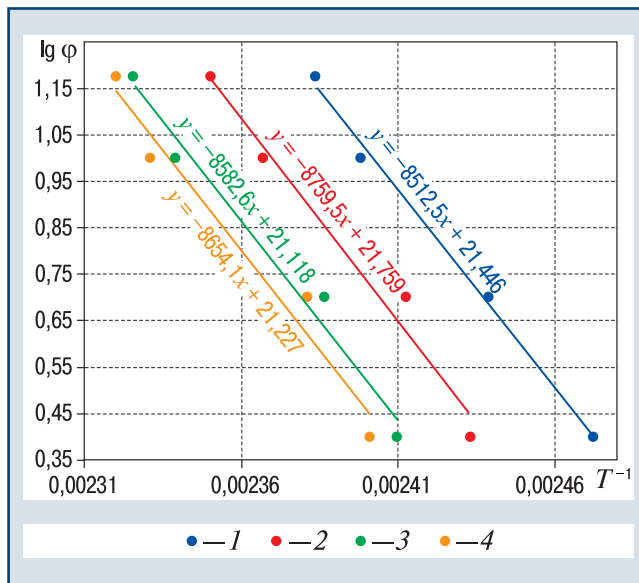
Для подтверждения возможности теплового взрыва проведен расчет температур вспышки — параметра, характерного для взрывчатых веществ. В расчетной формуле [8, 9] использованы кинетические параметры: энергия активации и предэкспоненциальный множитель. В ранних исследованиях [10] определены кинетические параметры процесса термодеструкции представленных антибиотиков. В работе приведены следующие значения энергий активации, найденные методом Киссинджера [11]: 158,3 кДж/моль для D-циклосерина и 149,6 кДж/моль для теризидона. Полученные при этом десятичные логарифмы предэкспоненциальных множителей ($\lg B$) равны соответственно 17,6 и 16,3.

Чтобы убедиться в достоверности кинетических параметров, энергии активации образцов находили методом Озавы — Флинна — Уолла [12]. Для этого

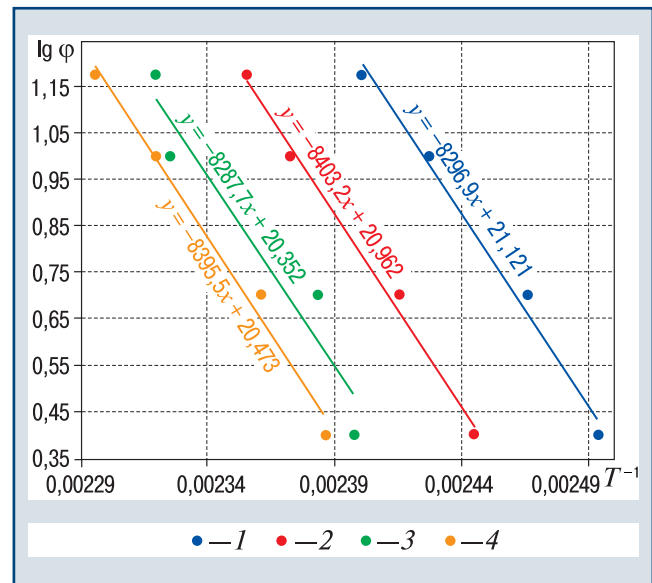
проанализированы кривые TG. Для разных скоростей нагрева φ определены температуры, при которых достигались заданные степени превращения α . В результате получены данные (обратные температуры, найденные из кривых TG D-циклосерина и теризидона), представленные в табл. 2, и построены графики зависимости $\lg \varphi$ от T^{-1} (рис. 7, 8, здесь 1–4 — прямые, построенные для степеней превращения соответственно 5; 10; 15; 20 масс. %). Оба метода используют допущение, что начальная стадия термолитиза имеет первый порядок.

Таблица 2

φ , К/мин	$\lg \varphi$	α			
		0,05	0,10	0,15	0,20
T^{-1} , K^{-1}					
D-циклосерин					
2,5	0,3979	0,00247	0,00243	0,00241	0,00240
5,0	0,6990	0,00244	0,00241	0,00239	0,00238
10,0	1,0000	0,00240	0,00237	0,00234	0,00233
15,0	1,1761	0,00238	0,00235	0,00233	0,00232
Теризидон					
2,5	0,3979	0,00249	0,00245	0,00240	0,00239
5,0	0,6990	0,00247	0,00242	0,00238	0,00236
10,0	1,0000	0,00243	0,00237	0,00233	0,00232
15,0	1,1761	0,00240	0,00236	0,00232	0,00230

▲ Рис. 7. Зависимость $\lg \varphi$ от T^{-1} для D-циклосерина при разных значениях α ▲ Fig. 7. Dependence of $\lg \varphi$ on T^{-1} for D-cycloserine at different values of α

Видно, что зависимости носят линейный характер, и для них выполняется необходимое требование: параллельность прямых, по тангенсу угла наклона которых рассчитана энергия активации E_A . Для D-циклосерина она составила 157 кДж/моль, для теризидона — 152 кДж/моль. Полученные результаты согласуются со значениями, рассчитанными методом Киссинджера.

▲ Рис. 8. Зависимость $\lg \varphi$ от T^{-1} для теризидона при разных значениях α ▲ Fig. 8. Dependence of $\lg \varphi$ on T^{-1} for terizidone at different values of α

Согласно [13] метод Киссинджера не имеет практических преимуществ перед методом Озавы — Флинна — Уолла, который при термогравиметрии более универсален, поскольку не всегда на кривой ДТА присутствует экзотермический эффект, наличие которого — обязательное условие применения метода Киссинджера. Тем не менее в данном случае близость значений выступает дополнительным подтверждением их достоверности.

Расчетная часть

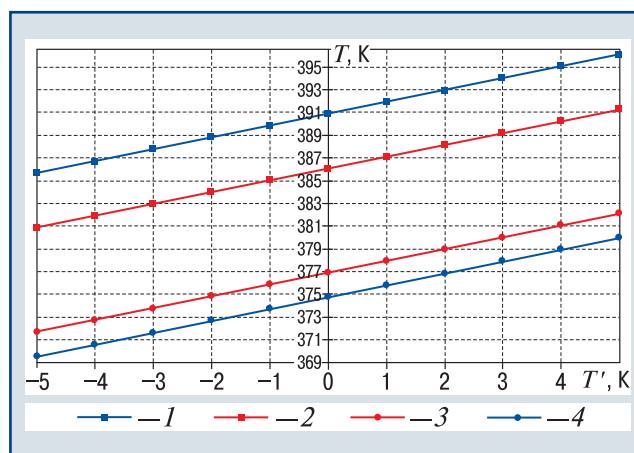
Расчет температуры вспышки апробирован на веществах, экзотермически разлагающихся в инертной среде, а полученные результаты хорошо согласуются с экспериментом [9, 14]. Использованное уравнение — следствие из задачи о тепловом взрыве при конвективном теплообмене с окружающей средой:

$$T_* = \frac{E_A}{R \ln \frac{e V d B E_A Q}{S \text{Nu} \kappa R T_*^2 C_V}}$$

где T_* — температура вспышки, К; E_A — энергия активации, Дж/моль; R — универсальная газовая постоянная, $R = 8,314$ Дж/(моль·К); e — основание натуральных логарифмов (критическое значение критерия Н.Н. Семенова); V — объем сосуда, в котором происходит вспышка (форма сосуда принята сферической), см^3 ; d — диаметр сферического сосуда, см; B — предэкспоненциальный множитель, с^{-1} ; Q — теплота реакции распада (половина теплоты взрыва при постоянном объеме), Дж/г; S — площадь поверхности охлаждения сосуда, см^2 ; Nu — критерий Нуссельта; κ — коэффициент температуропроводности, $\text{см}^2/\text{с}$; C_V — теплоемкость при постоянном объеме, Дж/(г·К).

При расчете предполагается, что опыт проводят в пробирке диаметром 15 мм, а теплоемкость веществ при постоянном объеме соответствует среднему значению для органических соединений, т.е. $C_v = 1,26$ кДж/(кг·К). Коэффициент k принят равным $1 \cdot 10^{-3}$ см²/с, а $Nu = 5$ в связи с отсутствием признаков плавления у исследуемых веществ. Используются кинетические параметры, определенные методом Киссинджера, так как были необходимы значения предэкспоненциальных множителей.

Теплоту взрывчатого превращения исследованных веществ в замкнутом объеме рассчитывали с помощью компьютерной термодинамической программы Real, широко используемой для определения характеристик энергетических материалов. Исходными данными для расчета выступили брутто-формулы, энтальпии образования веществ в твердой фазе и их плотности. Энтальпия образования в твердой фазе D-циклосерина равна $-2403,7$ кДж/кг, а теризидона — $-764,2$ кДж/кг [10], плотности — соответственно 1,5 и 1,4 г/см³ (определены с помощью



▲ Рис. 9. Определение температур вспышки D-циклосерина и теризидона

▲ Fig. 9. Determination of the flash point of D-cycloserine and terizidone

с которыми сравнивались температуры вспышки, приведены в табл. 3.

Таблица 3

Вещество	E_d , кДж/моль	$\lg B$, с ⁻¹	$t_{всп.р}$, °C		$t_{Н.И.Р. DTA}^1$, °C	$t_{Н.И.Р. уст}^2$, °C
			При теплоте, полученной в программе Real	При теплоте, определенной по кривым DTA		
D-циклосерин	158,3	17,6	102	118	120	115
Теризидон	149,6	16,3	104	113	121	125

¹ Температура начала интенсивного (экзотермического) разложения, найденная по кривым DTA при скорости нагрева 2,5 °C/мин [10].

² Температура начала интенсивного (экзотермического) разложения, полученная в изотермических условиях на установке для определения температуры воспламенения и самовоспламенения твердых веществ и материалов [10].

автоматического пикнометра Micromeritics AccuPyc II 1340). Расчет термодинамических параметров горения веществ в замкнутом объеме дал следующие результаты:

для D-циклосерина теплота взрывчатого превращения при температуре замораживания равновесия продуктов 800 К $Q_v = 3143$ кДж/кг; максимальная температура, реализуемая при горении в замкнутом объеме, $T_v = 1545$ К;

для теризидона $Q_v = 3128$ кДж/кг; $T_v = 1594$ К.

Расчет температур вспышки $t_{всп.р}$ и построение графиков (рис. 9, здесь T — расчетная температура, К; T' — отклонение результата вычислений от расчетной температуры, К; 1, 2 — температуры вспышки соответственно D-циклосерина и теризидона, рассчитанные с использованием $\Delta H_{экз.эфф}$; 3, 4 — те же параметры, вычисленные с использованием Q_v) проводили в программе Mathcad. Для каждого вещества выполняли два расчета: первый — на основе показателей теплоты, определенных в программе Real, второй — с использованием реальных значений теплоты разложения $\Delta H_{экз.эфф}$, полученных по кривым DTA (задействована полная теплота, а не половина). Исходные данные, результаты расчетов и экспериментальные данные,

температуры вспышки, рассчитанные двумя методами, отличаются на 9–16 °C, причем наиболее близкие к экспериментальным результаты получаются при использовании значений теплоты, определенных по кривым DTA.

Закключение

Температуры вспышки, найденные расчетными и экспериментальными методами, имеют близкие значения, что увеличивает надежность полученных результатов. Показано, что расчет температуры вспышки с использованием значений теплоты, полученных при термоанализе, более достоверен.

На основании данных, определенных разными методами, можно сделать вывод, что два исследованных образца относятся к группе веществ, склонных к интенсивному экзотермическому разложению. При определенных условиях и достижении критической температуры возможно развитие теплового взрыва.

Рекомендации по обеспечению безопасности при работе с D-циклосерином и теризидоном переданы производителю, предоставившему образцы. Особое внимание следует уделять контролю температуры на всех стадиях производственного процесса. Исходя из приведенных результатов, она

не должна превышать 110 °С для D-циклосерина и 120 °С для теризидона с учетом погрешности измерительных приборов.

Авторы благодарят Центр коллективного пользования РХТУ им. Д.И. Менделеева за быстрый и качественный анализ образцов.

Список литературы

1. Нежникова Е.В., Максимчук М.В. Фармацевтическая отрасль в РФ: проблемы и перспективы развития// Вестник РУДН. Серия: Экономика. — 2019. — Т. 27. — № 1. — С. 102–112. DOI: 10.22363/2313-2329-2019-27-1-102-112
2. Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации: приказ Минздрава России от 13 февр. 2013 г. № 66. URL: <https://docs.cntd.ru/document/499003360> (дата обращения: 25.05.2021).
3. Ивахнюк С.Г. Определение показателей и минимизация пожаровзрывоопасности химических производств новых фармпрепаратов нейтрализацией статического электричества: дис. ... канд. техн. наук. — СПб: СПбГТИ(ТУ), 2007. — 150 с.
4. Preclinical Development of Inhalable D-Cycloserine and Ethionamide to Overcome Pharmacokinetic Interaction and Enhance Efficacy Against Mycobacterium Tuberculosis/ R. Ranjan, A. Srivastava, R. Bharti et al.// Antimicrobial Agents and Chemotherapy. — 2019. — Vol. 63. — № 6. DOI: 10.1128/AAC.00099-19
5. Rossiter D., Blockman M. South African Medicines Formulary. — 10th Ed. — Cape Town: Health and Medical Publishing Group, 2012. — P. 323–325.
6. Safety of cycloserine and terizidone for the treatment of drug-resistant tuberculosis: A meta-analysis/ T.J. Hwang, D.F. Wares, A. Jafarov et al.// International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. — 2013. — Vol. 17. — № 10. — P. 1257–1266. DOI: 10.5588/ijtld.12.0863
7. Chaturvedi S., Dave P.N. Review on Thermal Decomposition of Ammonium Nitrate// Journal of Energetic Materials. — 2013. — Vol. 31. — Iss. 1. — P. 1–26. DOI: 10.1080/07370652.2011.573523
8. Франк-Каменецкий Д.А. Основы макрокинетики. Диффузия и теплопередача в химической кинетике: учеб.-моногр. — 4-е изд. — Долгопрудный: Издательский дом «Интеллект», 2008. — 408 с.
9. Способность нафтохинондиазидных фоторезистов к экзотермическому разложению/ А.Н. Шушпанов, А.Я. Васин, В.М. Райкова, Г.Г. Гаджиев// Безопасность труда в промышленности. — 2020. — № 10. — С. 90–96. DOI: 10.24000/0409-2961-2020-10-90-96
10. Пожаровзрывоопасность D-циклосерина, теризидона и их полупродукта синтеза/ А.Я. Васин, Т.Х. До, Г.Г. Гаджиев и др.// Химическая промышленность сегодня. — 2021. — № 1. — С. 28–33.
11. Kissinger H.E. Reaction kinetics in differential thermal analysis// Analytical Chemistry. — 1957. — Vol. 29 (11). — P. 1702–1706. DOI: 10.1021/AC60131A045
12. ГОСТ Р 56722—2015 (ИСО 11358-2:2014). Пластмассы. Термогравиметрия полимеров. Часть 2. Опреде-

ление энергии активации. URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200127219> (дата обращения: 25.05.2021).

13. Van Dooren A.A., Müller B.W. Effects of experimental variables on the determination of kinetic parameters with differential scanning calorimetry. I. Calculation procedures of Ozawa and Kissinger// Thermochimica Acta. — 1983. — Vol. 65. — Iss. 2–3. — P. 257–267. DOI: 10.1016/0040-6031(83)80026-4

14. О взрывоопасности некоторых органических соединений с explosиформными группами/ А.Я. Васин, Г.Г. Гаджиев, В.М. Райкова и др.// Химическая промышленность сегодня. — 2016. — № 12. — С. 50–55.

gadzhiev.g.g@muctr.ru

Материал поступил в редакцию 1 июня 2021 г.
Доработанная версия — 12 ноября 2021 г.

«Bezopasnost Truda v Promyshlennosti»/ «Occupational Safety in Industry», 2021, № 12, pp. 72–78.
DOI: 10.24000/0409-2961-2021-12-72-78

Thermal Decomposition of D-cycloserine and Terizidone

A.Ya. Vasin, Dr. Sci. (Eng.), Prof.

D.T. Khyng, Candidate

G.G. Gadzhiev, Cand. Sci. (Eng.), Assoc. Prof.,
gadzhiev.g.g@muctr.ru

V.M. Raykova, Cand. Sci. (Eng.), Assoc. Prof.

A.N. Shushpanov, Cand. Sci. (Eng.), Senior Lecturer

Mendeleev University of Chemical Technology, Moscow, Russia

Abstract

Thermal decomposition of D-cycloserine and terizidone in the air and in the inert helium and nitrogen media was studied using differential thermal analysis. It is shown that upon reaching 145 °C and 135 °C respectively, the intense exothermic decomposition begins. In the inert environment the substances retain ability to intensively exothermic decomposition, which is a required condition for the possibility of explosive transformation occurrence.

To confirm the possibility of explosive transformation, the flash points of substances were calculated according to the formula, which is a consequence of the problem of thermal explosion during convective heat exchange with the environment. The obtained result is close to the experimental one (temperatures 102 and 104 °C, respectively). The calculations used the kinetic parameters determined by the Kissinger method and corresponding to the values obtained by the Ozawa — Flynn — Wall method. Densities of the substances found using an automatic pycnometer, and the heat of explosive transformation obtained experimentally and with the use of the computer thermodynamic program Real are also considered.

It is concluded that both substances are prone to intense exothermic decomposition, and, under certain conditions, the development of a thermal explosion is possible. Recommendations on ensuring industrial safety when working with D-cycloserine and terizidone are sent to FGUP «GNTs «NIOPIK». Particular attention should be paid to temperature control at all the stages of the production process. Based on the results obtained in the

study, it should not exceed 110 °C for D-cycloserine, and 120 °C for terizidone considering the error of measuring instruments.

Key words: D-cycloserine, terizidone, flash point, intensive exothermic decomposition, thermal analysis.

References

1. Nezhnikova E.V., Maksimchuk M.V. Pharmaceutical industry in Russia: Problems and prospects of development. *Vestnik RUDN. Seriya: Ekonomika = RUDN Journal of Economics*. 2019. Vol. 27. № 1. pp. 102–112. (In Russ.). DOI: 10.22363/2313-2329-2019-27-1-102-112
2. On the approval of the Strategy of drug supply to the population of the Russian Federation for the period up to 2025 and its implementation plan: Order of Ministry of Health of Russian Federation of February 13, 2013 № 66. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/499003360> (accessed: May 25, 2021). (In Russ.).
3. Ivakhnyuk S.G. Determination of the indicators and minimization of fire and explosion hazard of chemical production of the new pharmaceuticals by neutralization of static electricity: thesis ... Candidate of in Technical Sciences. Saint-Petersburg: SPbGTI(TU), 2007. 150 p. (In Russ.).
4. Ranjan R., Srivastava A., Bharti R., Roy T., Verma S., Ray L., Misra A. Preclinical Development of Inhalable D-Cycloserine and Ethionamide to Overcome Pharmacokinetic Interaction and Enhance Efficacy Against Mycobacterium Tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2019. Vol. 63. № 6. DOI: 10.1128/AAC.00099-19
5. Rossiter D., Blockman M. *South African Medicines Formulary*. 10th Ed. Cape Town: Health and Medical Publishing Group, 2012. pp. 323–325.
6. Hwang T.J., Wares D.F., Jafarov A., Jakubowiak W., Nunn P., Keshavjee S. Safety of cycloserine and terizidone for the treatment of drug-resistant tuberculosis: A meta-analysis. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2013. Vol. 17. № 10. pp. 1257–1266. DOI: 10.5588/ijtld.12.0863
7. Chaturvedi S., Dave P.N. Review on Thermal Decomposition of Ammonium Nitrate. *Journal of Energetic Materials*. 2013. Vol. 31. Iss. 1. pp. 1–26. DOI: 10.1080/07370652.2011.573523
8. Frank-Kamenetskiy D.A. *Basics of macrokinetics. Diffusion and heat transfer in chemical kinetics: textbook-monograph*. 4-e izd. Dolgoprudnyy: Izdatelskiy dom «Intellect», 2008. 408 p. (In Russ.).
9. Shushpanov A.N., Vasin A.Ya., Raykova V.M., Gadzhiev G.G. Ability of Naphthoquinondiazide Photoresists to Exothermic Decomposition. *Bezopasnost truda v promyshlennosti = Occupational Safety in Industry*. 2020. № 10. pp. 90–96. (In Russ.). DOI: 10.24000/0409-2961-2020-10-90-96
10. Vasin A.Y., To Thanh Hyng, Gadzhiev G.G., Shushpanov A.N., Protasova A.K. Fire and explosion hazard of D-Cycloserine, Terizidone and their intermediate synthesis product. *Khimicheskaya promyshlennost segodnya = Chemical industry today*. 2021. № 1. pp. 28–33. (In Russ.).
11. Kissinger H.E. Reaction kinetics in differential thermal analysis. *Analytical Chemistry*. 1957. Vol. 29 (11). pp. 1702–1706. DOI: 10.1021/AC60131A045
12. GOST R 56722–2015 (ISO 11358-2:2014). *Plastics. Thermogravimetry of polymers. Part 2. Determination of activation energy*. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200127219> (accessed: May 25, 2021). (In Russ.).
13. Van Dooren A.A., Müller B.W. Effects of experimental variables on the determination of kinetic parameters with differential scanning calorimetry. I. Calculation procedures of Ozawa and Kissinger. *Thermochimica Acta*. 1983. Vol. 65. Iss. 2–3. pp. 257–267. DOI: 10.1016/0040-6031(83)80026-4
14. Vasin A.Ya., Gadzhiev G.G., Raykova V.M., Anosova E.B., Shushpanov A.N. On the explosiveness of some organic compounds with explosive groups. *Khimicheskaya promyshlennost segodnya = Chemical industry today*. 2016. № 12. pp. 50–55. (In Russ.).

Received June 1, 2021

In final form — November 12, 2021