

молекулярних комплексів декстрану з метою створення нових комбінованих лікарських засобів для профілактики та лікування різних форм мікроелементної недостатності.

ВИСНОВКИ

Вивчено умови утворення комплексів декстрану з іонами металів.

Встановлено, що розчини декстрану здатні утворювати комплекси з іонами металів в інтервалі рН 5-11,5 за умовами підкислення розчинів.

Показано, що розчини декстрану проявляють відновлюючу дію з порівняно малою стійкістю у часі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н.А. Эколого-биогеохимические факторы и здоровье человека / Агаджанян Н.А., Сусликов В.Л. // Экология человека. — 2000. — № 1. — С. 3-5.
2. Барашков Г.К. (Отделение лабораторной диагностики тяжелых металлов ММА им. И.М. Сеченова) Краткая медицинская биоорганика. М.: Гэотар Медицина, 1999. — 62 С.
3. Державна Фармакопея України / Держ. підприємство

«Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: ООО Рирег, 2001. — 531 с.

4. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / [Авцын А.П., Жаваронков А.А., Риш М.А. и др.] — М.: Медицина, — 1991. — 496 с.
5. Плетенева Т.В. Гомеопатические лекарственные средства неорганической природы: за и против / Плетенева Т.В., Суздалева О.С., Сыроешкин А.В. // Фармация. — 2002. — №6. — С. 35-39.
6. Cowan. Inorganic biochemistry: an introduction. / Cowan, Jams A. Wiley-Vch, 1997, 620 p.
7. USP Dictionary of USAN and International Drug Name. — The United States Pharmacopeial Convention, Inc. — Rockville, MD, USA, 1995, 919 p.
8. Dextran bibliography, ed. by A. Jeanes, Wash., 1978; Walker G.J., «Internat. Rev. of Biochem.», Biochemistry of Carbohydrate, v. 16, Balt., 1998, p. 75-126.
9. Delange F., Lecomte P. //Drug Safety. — 2000. — Vol. 22, №2. — P. 89-95.
10. Pharaoah P., Connolly K.//Developmental Medicine and Child Neurology. — 1995. — Vol. 38. — С. 464-469.

Відомості про авторів:

Коваленко Св.М., к.фарм.н., доцент кафедри управління якості НФаУ.

Гладух Є.В., д.фарм.н., професор кафедри промислової фарматії НФаУ.

Лугова А.А., асистент кафедри агрохімії НАУ.

Адреса для листування: Коваленко Світлана Миколаївна, 61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4, НФаУ, кафедра управління якості.

Тел.: 050-401-29-06; e-mail: lana_koval@mail.ru

УДК 547.594.5:[54-145:547.593.2]

Д.С. Коваленко, Т.В. Панасенко, Л.О. Омелянчик, О.А. Бражко, М.П. Завгородній, Ю.С. Фашук

ВИЗНАЧЕННЯ КОНСТАНТ ІОНІЗАЦІЇ ПОХІДНИХ 2(4)-ГІДРАЗИНОХІНОЛІНУ

Запорізький національний університет

Ключові слова: хінолін-2(4)-іл-гідразони, константи іонізації, потенціометричне титрування.

Ключевые слова: хиолин-2(4)-ил-гидразоны, константы ионизации, потенциометрическое титрование.

Key words: quinolin-2(4)-yl-gidrazone, ionization constants, potentiometric titration.

В результаті проведення потенціометричного титрування визначено константи іонізації хінолін-2(4)-ілгідразонів α -кетоглутарової кислоти. Встановлено залежність іонізації ізомерів від їх будови.

В результате проведения потенциометрического титрования определены константы ионизации хиолин-2(4)-ил-гидразонов α -кетоглутаровой кислоты. Установлена зависимость ионизации изомеров от их строения.

In the result of potentiometric titration ionisation constants of quinolin-2(4)-yl-gidrazone 2-oxopentanedioic acids are determined. Dependence of ionisation isomers on their structure is determined.

Проблеми іонізації і ліпофільності – дуже важливі чинники для проникнення речовин через різні мембрани і, звичайно, вони суттєві не тільки для неорганічних катіонів, але і для всіх сполук, що розглядаються як біологічно активні [1]. Імовірно, що ступінь іонізації органічних молекул в розчинах визначається їх структурою. Тому визначення константи іонізації біологічно активних речовин похідних хіноліну є актуальним [1, 2]. Комп'ютерний прогноз показав, що спектр прогнозованої біологічної активності ізомерів, які вивчаються, відрізняється, як кількісно, так і якісно [3].

МЕТА РОБОТИ – провести потенціометричне титрування та чисельно визначити ступінь іонізації похідних

гідразінохіноліну в розчинах, а також встановити, як впливає їх структура на константи іонізації.

Останнім часом розроблено різноманітні методи електрометричного титрування з різними електродами [5, 7]. З літератури відомі кількісні визначення похідних хіноліну методами неводного титрування [6].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ. На кафедрі хімії Запорізького національного університету на основі хіноліну та α -кетоглутарової кислоти були синтезовані біологічно активні речовини, які досліджували за методикою [4]. Схему синтезу наведено на *рис. 1*

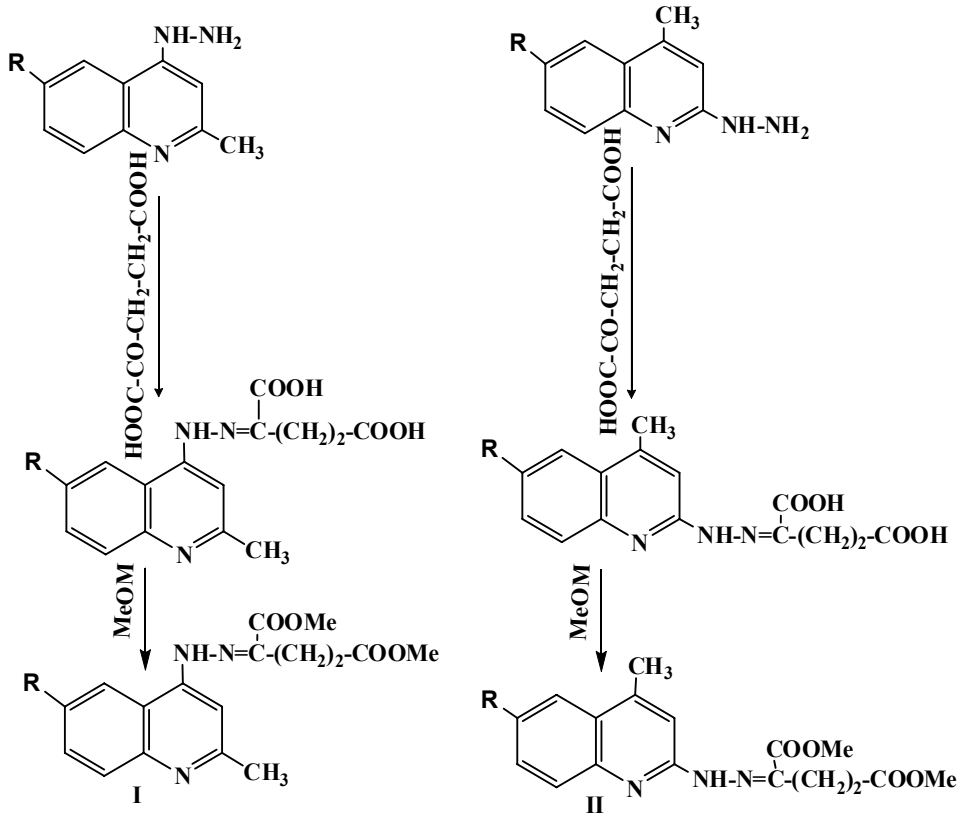


Рис. 1. Схеми синтезу: сполуки I 2-метил-хінолін-4-іл-гідразон α -кетоглутарової кислоти динатрієва сіль; сполуки II 4-метил-хінолін-2-іл-гідразон α -кетоглутарової кислоти динатрієва сіль.

Визначення констант іонізації проводили на рН-метрі-мільвольтметрі рН-150МА, використовуючи скляний комбінований електрод ЕСК-10301. Методика полягала в тому, що визначалось рН водно-спиртового (1:1) 0,01 М розчину (при 25°C) через кожні 0,05мл титранту (НСІ 0,1н), титрант готувався з фіксальних розчинів ДСТУ 8.135-74. рКа визначалось виходячи з 10 значень рН з дисперсією $4,09 \cdot 10^{-4}$ та точністю прямого виміру $E_{av} = 2,88 \cdot 10^{-4}$ [2]. На рис. 2 відображено графік залежності рН розчину від об'єму доданого титранту 0,1н НСІ.

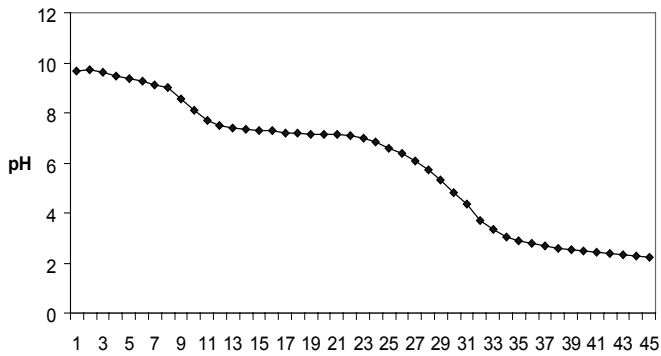


Рис. 2. Інтегральна крива титрування речовини динатрієвої солі 2-метил-хінолін-4-іл-гідразону α -кетоглутарової кислоти розчином 0,1 н НСІ.

На рис. 3 відображено графік залежності $\Delta\text{pH}/\Delta V$ розчину від об'єму доданого титранту 0,1н НСІ.

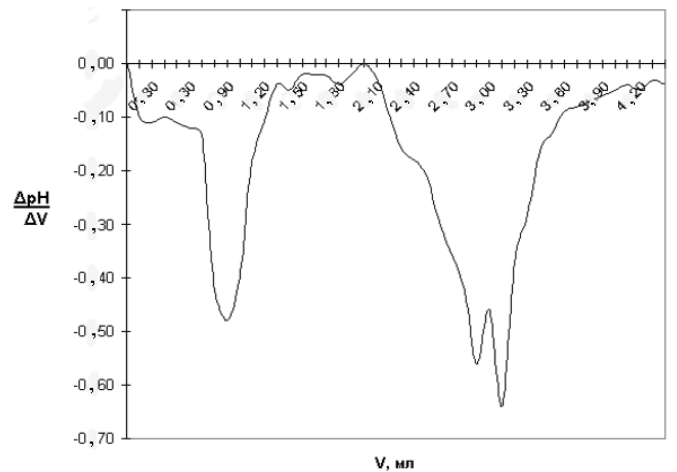


Рис. 3. Диференційна крива титрування речовини динатрієвої солі 2-метил-хінолін-4-іл-гідразону α -кетоглутарової кислоти розчином 0,1 н НСІ.

В результаті проведених досліджень визначені константи іонізації похідних хіноліну. Дані занесені в таблицю.

З літературних джерел відомо, що на основність органічних сполук проявляють великий вплив розчин-

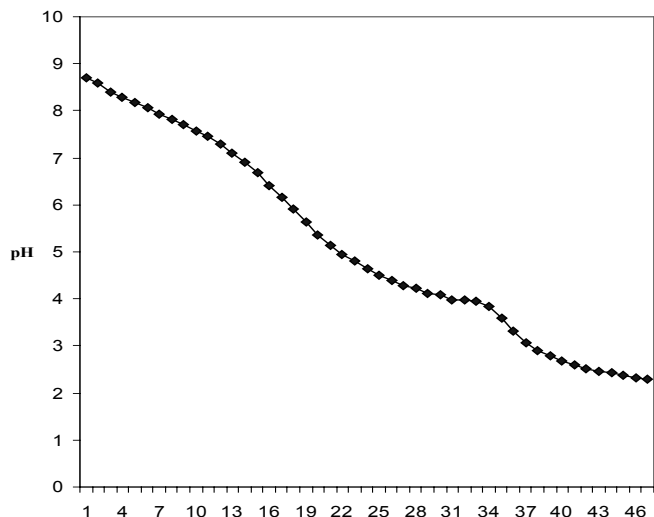


Рис. 4. Інтегральна крива титрування речовини динатрієвої солі 4-метил-хінолін-2-іл-гідразону α -кетоглутарової кислоти 0,1 н НСІ.

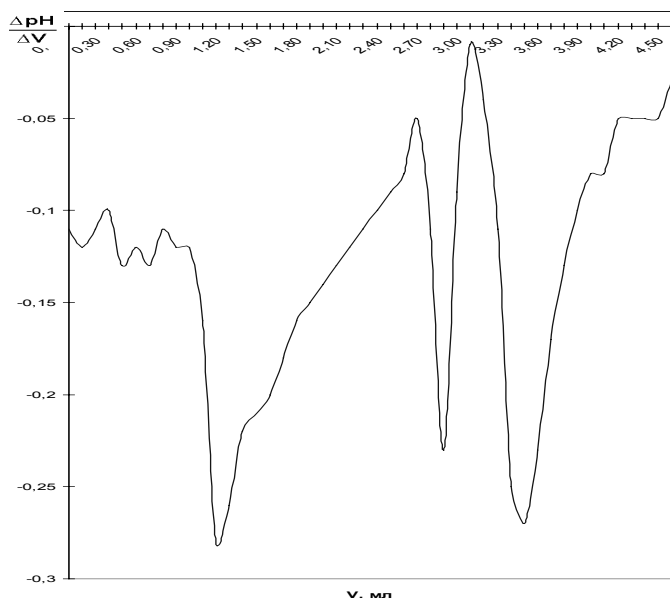


Рис. 5. Диференційна крива титрування речовини динатрієвої солі 2-метил-хінолін-4-іл-гідразону α -кетоглутарової кислоти розчином 0,1 н НСІ.

Константи іонізації

Таблиця 1

сполука	Константи іонізації	pKa ₁	pKa ₂	pKa ₃
хінолін		4,90		
2-метил-хінолін		5,83		
4-метил-хінолін		5,67		
динатрієва сіль 2-метил-хінолін-4-іл-гідразону α -кетоглутарової кислоти		7,53	4,96	3,04
динатрієва сіль 4-метил-хінолін-2-іл-гідразону α -кетоглутарової кислоти		6,58	4,31	3,58

ник, замісники, в залежності від їх природи, які зв'язані з основним центром. Електронодонорні замісники збільшують електронну густину в основному центрі за рахунок впливу ефективної електронегативності замісника та призводять до збільшення основності (табл.1) [8]. За даними таблиці 1 показано, що введення в 2 та 4 положення хінолінової системи донорної групи (метилу), призводить до збільшення основних властивостей гетероциклічного нітрогену за рахунок + М ефекту замісників. Крім природи замісника та місця його розташування по відношенню до основного центру, слід приділяти увагу просторовій будові молекули [9]. Так, наприклад, для фумарової кислоти pKa₁=3,02; pKa₂=4,38, а для малеїнової pKa₁=1,92; pKa₂=6,23. Така різниця для двох ізомерів пояснюється утворенням внутрішньомолекулярного водневого зв'язку в моноаніоні малеїнової кислоти.

В результаті проведених досліджень отримані константи іонізації для основних та кислотних функціональних груп для похідних хіноліну (табл. 1) підтверджують наявність одного основного центру (pKa, гетероциклічного Нітрогену). Значення pKa₂ та pKa₃ характеризують дві карбоксигрупи з різною довжиною карбонового ланцюга. pKa₂ ми відносимо до -COOH, яка з'єднується через дві метилові групи, а pKa₃ до -COOH, безпосередньо з'єднаної з гідразометиновою групою. Експериментальні дані вказують, що значення констант іонізації I ізомеру підтверджують утворення внутрішньомолекулярного водневого зв'язку в моноаніоні, який призводить до додаткової стабілізації. Оскільки цей моноаніон є кінцевим станом для першого ступеня іонізації і вихідним для другого ступеня, то стабілізація призводить до відповідного збільшення pKa₂ й зменшення pKa₃ (рис.6).

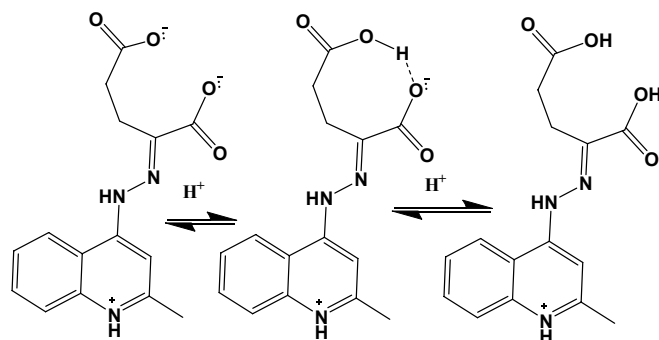


Рис. 6. Стадії протонування аніону 2-метил-хінолін-4-іл-гідразону α -кетоглутарової кислоти утворенням внутрішньомолекулярного водневого зв'язку в моноаніоні.

Для ізомеру II спостерігаємо значне відхилення значень pKa, що обумовлено неможливістю утворення внутрішньомолекулярного водневого зв'язку, за рахунок близького розташування основної групи, яка протонується рис. 7.

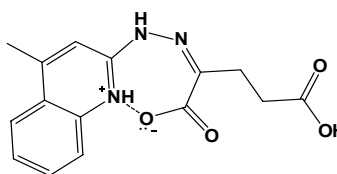


Рис. 7. Протонування аніону 2-метил-хінолін-4-іл-гідразону α -кетоглутарової кислоти.



ВИСНОВКИ

1. Визначено константи іонізації 2-метил-хінолін-4-іл-гідразон α -кетоглутарової кислоти динатрієвої солі; 4-метил-хінолін-2-іл-гідразон α -кетоглутарової кислоти динатрієвої солі.

2. Значення констант іонізації двох ізомерів різняться чисельно, що обумовлено індуктивним впливом ефективної електронегативності замісника, і впливом просторової будови ізомерів на здатність утворювати внутрішньомолекулярний водневий зв'язок в моноаніоні.

3. Висунуто припущення відносно просторової будови внутрішньомолекулярного водневого зв'язку в моноаніоні обох ізомерів хінолін-2(4)-ілгідразонів α -кетоглутарової кислоти.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гранік В.Г. Основы медицинской химии. – М.: Вузовская книга, 2001. – 320 с.
2. Альберт А. Константы ионизации кислот и оснований. / Альберт А., Серженс Е. – М.: Химия, 1964. – 180 с.
3. Омелянчик Л.О. Біологічна активність похідних 2- і 4-гідразинохінолінів / Омелянчик Л.О., Бражко О.А., Завгородній М.П., Коваленко Д.С. // Вісник ЗДУ. – 2004. – №2. – С. 108-112.
4. Бражко О.А. Біологічно активні похідні хіноліну та акридину з азото- та сірковмісними функціональними групами: Дис. ... д-ра біологічних наук: 02.00.10/Інститут біоорганічної та нафтохімії НАН України – Київ, 2005. – 456 с.
5. Державна Фармакопея України. 1-е видання. – Харків : Поліграфічне підприємство «ПРЕГ», 2001. – 531с.
6. Международная фармакопея, т. 1,2,3.Т.1. – Женева, 1981. – 242 с.
7. Харитонов Ю.Я. Аналитическая химия. – М.: Высшая школа, 2003. – 559 с.
8. Общая органическая химия./ Под ред. Д.Бартона и У.Д. Оллиса. Т.8 . Азотсодержащие гетероциклы. – М.: Химия, 1985. – 752 с.
9. Пальм В.А. Введение в теоретическую органическую химию. – М.: Высшая школа, 1974. – 446с.

Відомості про авторів:

Омельянчик Людмила Олександрівна, д. фарм. наук, професор, Запорізький національний університет, декан біологічного факультету, зав. кафедрою хімії.

Бражко Олександр Анатолійович, професор, д. біол. наук, Запорізький національний університет.

Завгородній Михайло Петрович, доцент, канд. біол. наук, Запорізький національний університет.

Панасенко Тамара Володимирівна, доцент, канд. фарм. наук, Запорізький національний університет.

Коваленко Данило Сергійович, асистент, заочний аспірант, Запорізький національний університет.

Фашук Юлія Сергіївна, студентка 5 курсу, Запорізький національний університет.

Адреса для листування: Коваленко Данило Сергійович, 69600, м. Запоріжжя, вул. Жуковського, 66, Запорізький національний університет. Тел.: 061-289-12-78.

УДК 615.1:167/168:351.84

А.С. Немченко, Г.Л. Панфілова, Ю.В. Корж, Н.І. Борозенець

РОЗРОБКА ЕФЕКТИВНОЇ МОДЕЛІ ФІНАНСОВОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ВИКОНАННЯ ДЕРЖАВНИХ ЦІЛЮВИХ ПРОГРАМ ЗА УМОВ ВПРОВАДЖЕННЯ ОБОВ'ЯЗКОВОГО МЕДИЧНОГО СТРАХУВАННЯ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Ключові слова: державні цільові програми, обов'язкове медичне страхування, витрати державного бюджету, кореляційно-регресійний аналіз, кластерний аналіз.

Ключевые слова: государственные целевые программы, обязательное медицинское страхование, расходы государственного бюджета, корреляционно-регрессионный анализ, кластерный анализ.

Keywords: government target programs, obligatory medical insurance, charges of the state budget, correlation-regression analysis, cluster analysis.

У статті наведено результати кореляційно-регресійного та кластерного аналізу стану фінансування державних цільових програм (ДЦП) за витратами державного та частки місцевих бюджетів регіонів країни за 2005-2009 роки. Авторами доведено, що у складі централізованих витрат державного бюджету з реалізації ДЦП «Туберкульоз», «СНІД», «Онкологія», «Дитяча онкологія» фармацевтична складова дорівнювала від 59,44% до 100,0%. Встановлено, що для всіх ДЦП у переважній більшості областей спостерігалась домінування негативної, з соціально-економічної точки зору тенденції суттєвого зниження рівня виконання фінансових зобов'язань місцевих бюджетів протягом останніх років. Узагальнюючи результати регіональної кластеризації за показниками рівня фінансування ДЦП, що припадають на одного хворого за витратами Державного, а також частки місцевих бюджетів та середньодушових доходів населення були визначені регіони, що потребують суттєвого перегляду у формуванні підходів щодо фінансування зазначених програм. За результатами досліджень, автори розробили модель ефективного фінансового забезпечення хворих за ДЦП згідно до вимог НЛП щодо доступності та якості надання фармацевтичної допомоги хворим.

В статті приведені результати кореляційно-регресійного і кластерного аналізу стану фінансування державних цільових програм (ГЦП) в соответствии с показателями расходов государственного бюджета и доли местных бюджетов регионов страны за 2005-2009 года. Авторами доказано, что в составе централизованных расходов государственного бюджета, связанных с реализацией ГЦП «Туберкулез», «СПИД», «Онкология», «Детская онкология» фармацевтическая часть составляет от 59,44% до 100,0%. Установлено, для всех ГЦП в значительном количестве областей наблюдалась доминирование негативной, с социально-экономической точки зрения, тенденции существенного снижения уровня выполнения финансовых обязательств местных бюджетов в течении последних лет. Обобщение результатов региональной кластеризации по показателям уровня финансирования ГЦП, приходящимся на