



Центр научных исследований «Solution»

5th International conference **Science and society**

15th June 2018

**Hamilton, Canada
2018**

The 5th International conference “Science and society” (June 15, 2018) Accent Graphics Communications & Publishing, Hamilton, Canada. 2018. 1528 p.

ISBN 978-1-77192-360-6

The recommended citation for this publication is:

Busch P. (Ed.) (2018). Humanitarian approaches to the Periodic Law // Science and society. Proceedings of the 5th International conference. Accent Graphics Communications & Publishing. Hamilton, Canada. 2018. Pp. 12–17.

Editor

Lucas Koenig, Austria

Editorial board

Abdulkasimov Ali, Uzbekistan
 Adieva Aynura Abdusshalalovna, Kyrgyzstan
 Arabaev Cholponkul Isaevich, Kyrgyzstan
 Zagir V. Atayev, Russia
 Akhmedova Raziya Abdullayevna
 Balabiev Kairat Rahimovich, Kazakhstan
 Barlybaeva Saule Hatiyatovna, Kazakhstan
 Bestugin Alexander Roaldovich, Russia
 Boselin S.R. Prabhu, India
 Bondarenko Natalia Grigorievna, Russia
 Bogolub Tatiana Maksimovna, Ukraine
 Bulatbaeva Aygul Abdimazhitovna, Kazakhstan
 Chladze George Bidzinovich, Georgia
 Dalibor M. Elezović, Serbia
 Gurov Valeriy Nikolaevich, Russia
 Hattiyev Muhammad Shabbaz oglu, Azerbaijan
 Ibragimova Liliya Ahmatyanovna, Russia
 Blahun Ivan Semenovich, Ukraine
 Ivannikov Ivan Andreevich, Russia
 Jansarayeva Rima, Kazakhstan
 Khabaev Georgy Nikolaevich
 Khurtsidze Tamila Shalvovna, Georgia
 Khoutyz Zaur, Russia
 Khoutyz Irina, Russia
 Korzh Marina Vladimirovna, Russia
 Kocherbaeva Aynura Anatolevna, Kyrgyzstan
 Kushaliyev Kaisar Zhalitovich, Kazakhstan
 Lekeroova Gulsim, Kazakhstan
 Melnichuk Marina Vladimirovna, Russia
 Meymanov Bakyt Kattoevich, Kyrgyzstan
 Moldabek Kulakhmet, Kazakhstan

Morozova Natalay Ivanovna, Russia
 Moskvina Victor Anatolevich, Russia
 Nagiyev Polad Yusif, Azerbaijan
 Naletova Natalia Yurevna, Russia
 Novikov Alexei, Russia
 Salaev Sanatbek Komiljanovich, Uzbekistan
 Shadiev Rizamat Davranovich, Uzbekistan
 Shlahutova Zarema Zorievna, Russia
 Soltanova Nazilya Bagir, Azerbaijan
 Spasennikov Boris Aristarkhovich, Russia
 Spasennikov Boris Aristarkhovich, Russia
 Suleymanov Suleyman Fayzullaevich, Uzbekistan
 Suleymanova Rima, Russia
 Tereschenko-Kaidan Liliya Vladimirovna, Ukraine
 Tsersvadze Mzia Giglaevna, Georgia
 Vijaykumar Muley, India
 Yurova Kseniya Igorevna, Russia
 Zhaplova Tatiana Mikhaylovna, Russia
 Zhdanovich Alexey Igorevich, Ukraine

Proofreading

Andrey Simakov

Cover design

Andreas Vogel

Contacts

Premier Publishing s.r.o.
 Praha 8 – Karlín,
 Lyčkovo nám. 508/7, PSC 18600
 1807-150 Charlton st East,
 Hamilton, Ontario, L8N 3×3 Canada

Material disclaimer

The opinions expressed in the conference proceedings do not necessarily reflect those of the Premier Publishing s.r.o. or Accent Graphics Communications & Publishing, the editor, the editorial board, or the organization to which the authors are affiliated.

The Premier Publishing s.r.o. or Accent Graphics Communications & Publishing is not responsible for the stylistic content of the article. The responsibility for the stylistic content lies on an author of an article.

Included to the open access repositories:

eLIBRARY.RU

© Premier Publishing s.r.o.

© Accent Graphics Communications & Publishing

© Центр научных исследований «Solution»

All rights reserved; no part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without prior written permission of the Publisher.

Typeset in Berlin by Ziegler Buchdruckerei, Linz, Austria.

Printed by Premier Publishing s.r.o., Vienna, Austria on acid-free paper

**ВИВЧЕННЯ ПИТАНЬ ПРОВЕДЕННЯ СИНТЕЗУ
ЕТИЛАПОВІНКАМІНАТУ ТА
ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ
ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ЙОГО ОСНОВІ**

МАЙБОРОДА О. І.

mayboroda_o@ukr.net

кандидат хімічних наук, доцент

доцент кафедри харчової хімії

Національний університет харчових технологій,

м. Київ, Україна

ПОПОВА І. В.

ivropova@bigmir.net

кандидат технічних наук, доктор філософських наук,

доцент

доцент кафедри харчової хімії

Національний університет харчових технологій,

м. Київ, Україна

БРИЦУН В.М.

britsun167@ukr.net

доктор хімічних наук, старший науковий

співробітник

***провідний науковий співробітник лабораторії
контролю якості продукції***

*Державна установа «Інститут громадського здоров'я
і.м. О.М. Марзєєва*

*Національної академії медичних наук України»,
м. Київ, Україна*

ШМАТЕНКО О.П.

Olexandr_shmatenko@ukr.net

***доктор фармацевтичних наук, професор
начальник кафедри військової фармації***

*Українська військово-медична академія
м. Київ, Україна*

КУЧМІСТОВА О. Ф.

Helen.kuchmistoff@ukr.net

***кандидат біологічних наук, доцент
доцент кафедри військової фармації***

*Українська військово-медична академія
м. Київ, Україна*

ТАРАСЕНКО В. О.

Vika_tarasenko83@ukr.net

кандидат фармацевтичних наук, доцент

доцент кафедри військової фармації

Українська військово-медична академія

м. Київ, Україна

З другої половини ХХ ст. у світі спостерігається збільшення середньої тривалості життя [1,2]. З огляду на це у суспільстві виникають проблеми, обумовлені значною кількістю людей похилого віку: це підтримання належного рівня здоров'я, здатності обслуговувати себе та працювати на благо держави й суспільства.

Протягом багатьох століть людство шукає засіб для продовження тривалості життя і збереження здоров'я, омріяний філософами та поетами «еліксир молодості». Організм людини –надскладна біохімічна система, яка після народження запрограмована на розвиток, розмноження та самознищення заради прогресу свого виду. Тим не менш, внаслідок бурхливого розвитку природничих наук і проведення планомірних трудомістких досліджень упродовж десятиліть,

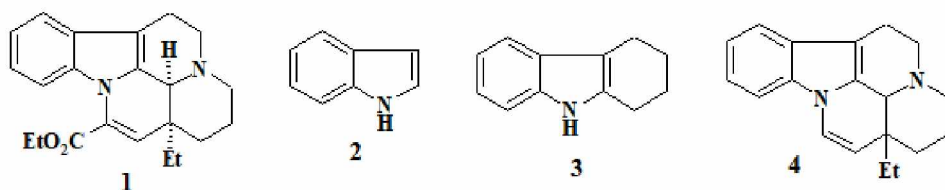
продовжуються розробки та впровадження до медичної практики лікарських засобів (ЛЗ), здатних уповільнювати процеси старіння (згасання, регресивність, незворотні зміни структур і систем життєдіяльності - нервової, ендокринної, імунної, статевий тощо). Дотепер не припиняються суперечки про те, коли виникає старіння організму - разом з його зародженням, припиненням росту, початком клімактеричного періоду й т.д. Суперечка має загальнобіологічне значення не тільки для розуміння сутності старіння, але й для побудови тактики й стратегії пошуку засобів подовження тривалості життя.

Проведений літературний аналіз свідчить, що у віці понад 70 років практично здорові люди зустрічаються надзвичайно рідко (з двома захворюваннями близько 5%, з трьома - 20%, з чотирма та більше - понад 70%). Саме тому при лікуванні пацієнтів похилого віку з численними захворюваннями особливо важливо при призначенні лікування встановлювати пріоритети, зважаючи на науково обгрунтовані показання до застосування в кожному конкретному терапевтичному випадку з метою запобігання небажаної побічної дії [3].

Проблема створення вікових ліків є однією з найактуальніших та складних у сучасному лікознавстві. Її фармацевтичні аспекти обмежуються як рамками дозування (кількісними характеристиками), так і якісними показниками (вибір виду лікарської форми, природи допоміжних речовин, технології виготовлення, упаковки тощо). Основні показники якості вікових ліків - висока терапевтична ефективність; відсутність або мінімальний прояв можливої уразливої дії на організм, стабільність, мікробіологічна чистота та зручне застосування, які сполучаються з необхідністю точного дозування. Разом з тим такі ЛЗ повинні бути простими за складом (малокомпонентними). Сучасні досягнення геронтології, фармацевтичної технології та біофармації дозволяють на високому науковому рівні вирішувати питання, пов'язані з розробкою геріатричних лікарських форм.

Одним з ЛЗ, який широко застосовується геронтологічними хворими, є етил аповінкамінат (*Ethylapovincaminate*) – вінпоцетин (*Vinprocetine*), етиловий естер (3 α ,16 α)-ебурнаменін-14-карбонової кислоти, 13aS,13bS-12-етоксикарбоніл-13a-етил-2,3,5,6,13a,13b-гексагідро-1H-[1,7]нафтіридин[7,8,1]- β -

карболін (торгові марки: *Cavinton*, *Intelectol*, *RGH-4405*). Вперше цю речовину було синтезовано угорським хіміком Чаба Сантай (1975 р.) з похідних алкалоїду вінкаміну, що міститься в рослині Барвінок малий (*Vincaminor*L.) родини Кутрових (*Apocynaceae*) роду багаторічних трав і напівкущів *Барвінок* (*Vinca*). Рід включає 7 видів, на території країн СНД поширено 6 видів, зокрема в Україні – 3 види. В науковій медицині використовують траву Барвінку малого – *Herba Vincae minoris* (місцеві назви – зелеїпіа, могильник, барвін-зілля, хрещатий барвінок) [9]. До речі, частка вінкаміну складає 25-65% від усіх індольних алкалоїдів цієї лікарської рослини. Він також може бути отриманим напівсинтетичним шляхом із тотожних алкалоїдів [4].



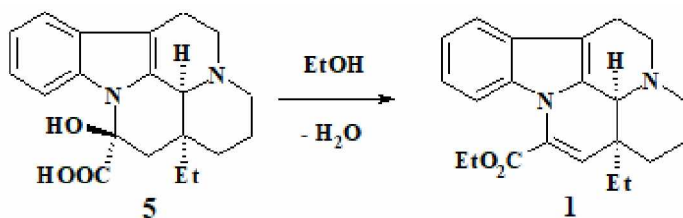
Загалом з рослин роду *Vinca* були виділені 86 алкалоїдів, які мають в своїй структурі ядра індолу **2**, 2,3,4,9-тетрагідро-1*H*-карбазолу **3** та 2,3,5,6-13*a*,13*b*-гексагідро-1*H*-[1,7]нафтіридин[7,8,1]-β-карболіну **4**. В якості прикладу можливо назвати квебрахамін,

метилвебрахамін, вінкадин, вінкамінореїн, вінкамінорин, вінкаміноридин, 16-епівінкамін, ($\pm$)-бурнамонін, (-)-ебурнамін, вініїн, ебурнамонін, ($\pm$)-зоебурнамян, 11-метилоксіебурнамонян, вінцинін, оксивінкамін, віноксин тощо [5-7].

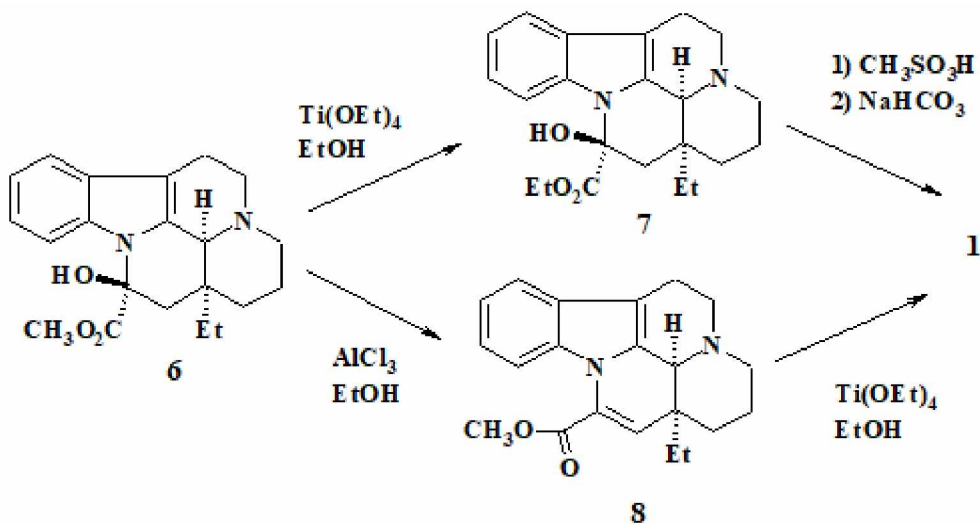
Етил аповінкамінат 1 має виражені геропротекторні властивості. Його фармакологічна дія всебічно вивчалась співробітниками цілої низки наукових лабораторій і клінічних закладів Європи, Японії, Північної Америки, Мексики. Понад 30 років препарат успішно використовується як один з основних засобів терапії цереброваскулярних і когнітивних розладів, при порушеннях пам'яті у людей літнього та похилого віку. У США вінпоцетин поширений і як дієтична добавка [2,8]. Окрім вище зазначеного, етил аповінкамінат проявляє антиагрегаційну, нейропротекторну, судиннорозширюючу та ноотропну дію, покращує церебральний приплив крові, підвищує стійкість до гіпоксії, поліпшує мозковий кровообіг [4,5,9,10]. Основний механізм дії - підсилення кровопостачання ішемізованих ділянок через розслаблення гладкої мускулатури [11].

Перші публікації, присвячені ефективності застосування алкалоїдів барвінку - речовин з сильною вазоактивною властивістю - відносяться до 50-х років XX ст. З середини 1970-х рр. фармацевтичною компанією Gedeon Richter (Угорщина) для лікування порушень мозкового кровообігу та деяких вікових патологій було запропоновано Кавінтон (*Cavinton*), який сьогодні вважається найбільш вивченим серед вінкамін-подібних препаратів. Значна кількість публікацій за останнє десятиліття свідчить, що дослідження терапевтичних, фармакологічних і фармакокінетичних властивостей етил аповінкамінату інтенсивно продовжується й понині.

Етил аповінкамінат **1** був вперше синтезований естерифікацією і дегідратацією (здійснені як *onepot* процес) вінкамінової кислоти **5** [4].



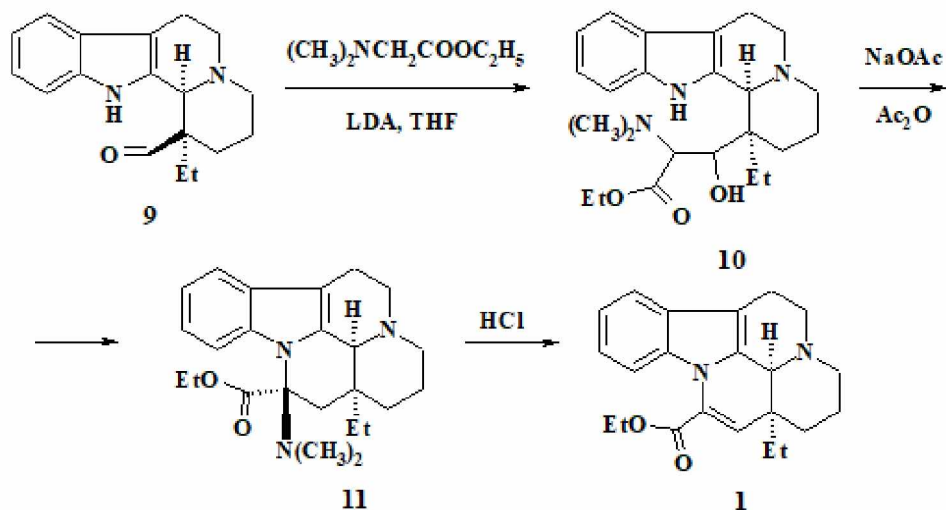
Дещо пізніше була запропонована методика перетворення вінкаміну **6** до етил аповінкамінату **1** через етилвінкамінат **7** або аповінкамін **8** [12].



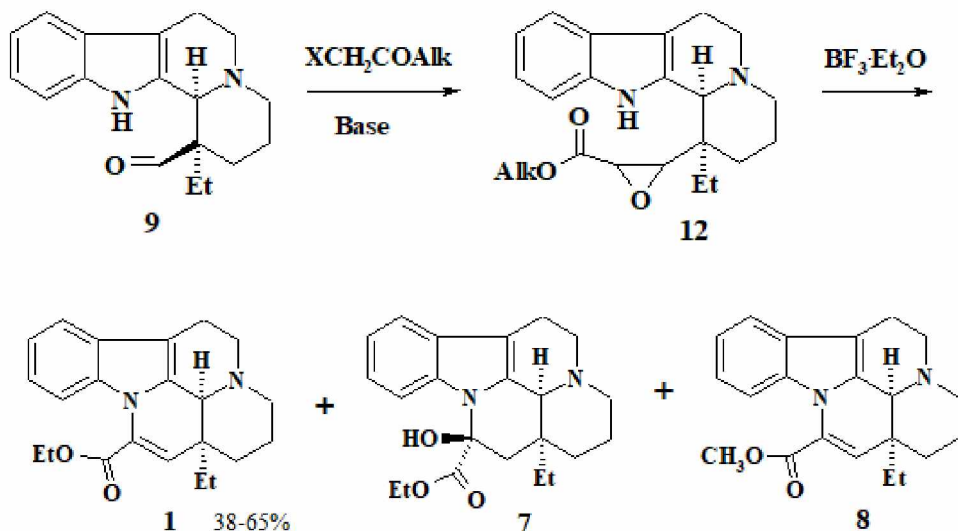
Більш складні методики синтезу етил аповінкамінату пов'язані з застосуванням в якості вихідної речовини альдегіду Оппользера (1-етил-1,2,3,4,5,6,7,12*b*-октагідроіндол[2,3-*a*]хіназолін-1-карбальдегіду) **9**. Він, в свою чергу, був енантіоселективно у п'ять стадій отриманий з 2-етил-4-пентеналю [13]. Слід зазначити, що синтез альдегіду Оппользера **9** і встановлення його молекулярної структури методами спектроскопії ЯМР ^1H та ІЧ спектроскопії – були видатними досягненнями свого часу.

В роботі [14] алкілювання альдегіду Оппользера **9** етиловим естером 2-(*N,N*-диметиламіно)оцтової кислоти з наступним закриттям циклу і ароматизацією проміжних продуктів **10** і **11** було використано для

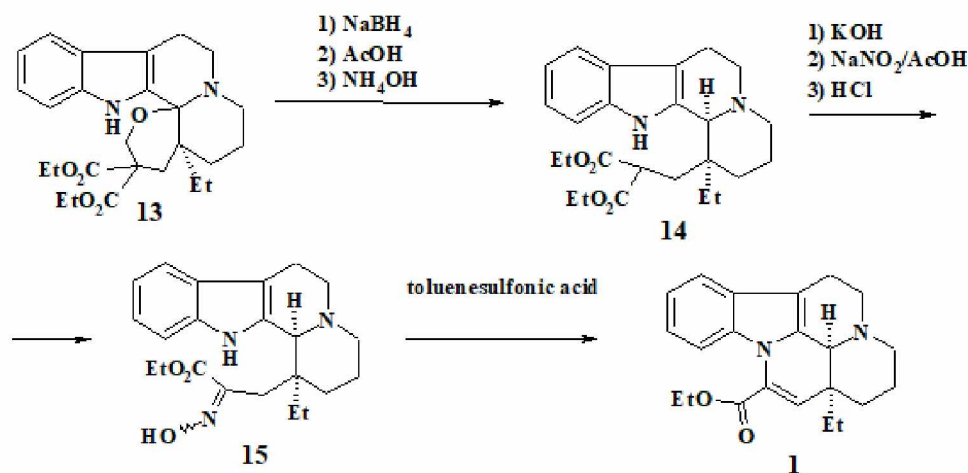
перетворення в етил аповінкамінат **1**:



В патенті [15] повідомлялось про трансформацію альдегіду Оппользера **9** у етил аповінкамінат **1** взаємодією вихідного реагента **9** з алкілгалогенацетатом в присутності основи та циклізацією проміжної речовини **12** під дією ефірату трифтористого бору. Варто зазначити, що реакція є неселективною - крім вінпоцетину **1**, з реакційної суміші були також виділені етилвінкамінат **7** і аповінкамін **8**.



Оригінальна семистадійна методика синтезу вінпоцетину **1** з *1H,5H*-пірано[2',3':2,3]піrido[2,1-*a*] β -карболіну **13** була розроблена авторами роботи [16]. Зауважимо, що отриманню стартової речовини **13** присвячене окреме дослідження [17].



Зважаючи на суттєву практичну важливість вінкаміну (етил аповінкамінату) розроблено та здійснюється його промисловий синтез [4,14].

Етил аповінкамінат є активним фармацевтичним інгредієнтом (АФІ) цілої низки ЛЗ для неврологічних хворих, насамперед літнього та старечого віку. Інформація, подана в таблиці 1, дає уявлення про сучасний спектр препаратів-аналогів на прикладі похідної речовини - етилового ефіру аповінкамінової кислоти (фармакотерапевтична група «Психостимулюючі та ноотропні засоби», код АТХN06BX18). Йде мова про Кавінтон (*Cavinton*) та Кавінтон форте (*Cavinton Forte*). (Слід зазначити, що більш висока доза активної діючої речовини в *Cavinton Forte* сприяє підтримці сталої концентрації ЛЗ в крові пацієнта, підвищує його ефективність, поширює можливості для індивідуального підбору дози, а також підвищує комплаєнтність пацієнтів (*patient compliance*) – їх прийнятність, прихильність до призначеного лікування.

В таблиці (група 1) представлені структурні аналоги кавінтону за складом і концентрацією активної речовини. Замінники означених ЛЗ можливо вибрати

серед позицій в групі 2, якщо необхідно підібрати розчин для внутрішньовенного введення. Остання група (3) представляє перелік можливих дженериків (*generic drug*) - ЛЗ, які продають під міжнародною непатентованою назвою або патентованою назвою, відмінною від назви фірми-розробника препарату).

Таблиця 1

Можливі замітники, аналоги та дженерики препаратів	
Кавінтон (<i>Cavinton</i>) та Кавінтон форте (<i>CavintonForte</i>)	
1. Таблетовані форми	Бравінтон (Bravintone), Веро-Вінпоцетин (Vero-Vinpocetin), Вінпотон (Vinpoton), Вінцетин (Vincetin), Віпоцетин (Viprocetin), Віцеброк (Vicebrol), Корсавін (Korsavin), Телектол (Telectol)
2. Ампульовані форми	Бравінтон (Bravintone), Кваніл (Kvanil), Ліра (Lira), Мексідол (Mexidol), Неоцеброн (Neocebron), Пірацетам (Piracetamum), Тіоцетам (Thiocetam), Фармаксон (Farmakson), Церебролізин (Cerebrolysin), Цитіколін (Citicoline)

3. Дженерики	Актовегін(Actovegin), Гліцин (Glycine), Ентроп (Entrop), Луцетам (Lucetam), Нейроксон (Neurokson), Ноотропіл (Nootropil), Пантогам (Pantogam), Прамістар (Pramistar), Фенібут (Phenibut), Цинатропіл (Cinatropil), Цереброкурін (Cerebrocurin), Цитіколін (Citicoline)
--------------	---

Доречно звернути увагу на різноманітність форм випуску представлених засобів: таблетки; таблетки сублінгвальні; таблетки, вкриті плівкою оболонкою; субстанція-порошок; розчини для ін'єкцій; розчини для внутрішнього прийому; сиропи; аерозоль.

Експериментальними методами *in vivo* підтверджена ефективність АФІ означених засобів. Знайдено, що їх регулярний прийом послаблює неоінтимальну гіперплазію кровоносних судин і патологічне судинне ремоделювання, демонструє антиатерогенну дію, зменшує судинне кальцинування та в'язкість крові. Проведення комбінованої терапії препаратами, АФІ в яких є етил аповінкамінат, разом з карбамазепіном (*Carbamazepinum*) може бути корисним при лікуванні

епілепсії, пригнічення продукування слизу в патогенезі отиту, а також при необхідності досягти протизапального, анальгетичного, кардіопротекторного, протисудомного ефекту [19].

Досить значимою властивістю етил аповінкамінату (вінпоцетину) є відсутність необхідності спеціального підбору дози препарату для пацієнтів із захворюваннями печінки або нирок, зважаючи на метаболізм ЛЗ і відсутність акумуляції. Навіть при досить тривалому застосуванні вінпоцетин-подібних препаратів їх кінетика у геронтологічних хворих суттєво не відрізняється від кінетики у молодих людей. (Зазначимо, що пацієнти старших вікових груп мають схильність до зниження всмоктування ліків, змін розподілу та метаболізму, зниження виведення).

Надважливою рисою вище зазначених ЛЗ є сприятливий профіль безпеки, що підтверджується результатами численних досліджень [11,18,19]. Зокрема, відома інформація стосовно низької токсичності етил аповінкамінату (LD_{50} для мишей і пацюків при оральному прийомі, відповідно, 534 і 503 мг/кг). Побічні ефекти у пацієнтів виникають вкрай рідко; випадків порушення самопочуття упродовж відповідного

лікування та негативної взаємодії з засобами інших фармакотерапевтичних груп не відмічено [18]. Важливо, що застосування цих препаратів не впливає на здатність керувати транспортними засобами і працювати з технічним обладнанням. В деяких випадках ця обставина відіграє першорядну роль при виборі препарату пацієнтами з активним способом життя.

Доречно відмітити також й фармакоекономічний ефект застосування вінпоцетин-подібних препаратів, зокрема Кавінтону. В даному випадку має місце вдале співвідношення вартості/ефективності застосування означеного ЛЗ у порівнянні з іншими видами терапії. Це обумовлено його високою ефективністю, практично відсутніми медикаментозними ускладненнями, гарною переносимістю (в т.ч. й у геронтологічних пацієнтів), а також порівняно невисокою вартістю препарату [18]. Окрім цього, призначення однієї лікарської позиції з комплексною багатосторонньою дією дозволяє уникати в даному випадку невиправданої поліпрагмазії, що виявляється в деяких випадках менш витратним для пацієнта та суттєво знижує ризик побічних реакцій.

Висновок. Понад 40 років триває історичний шлях ЛЗ, створених напівсинтетичним і синтетичним шляхом на

основі алкалоїду Барвінку малого. За цей час загальносвітовий фармацевтичний ринок збагатився цілою низкою препаратів, АФІ яких є вінпоцетин (етил аповінкамінат), причому з різною формою випуску. На думку провідних фахівців, висока вазоактивна ефективність цих засобів дозволяє вважати їх класичними для профілактики та лікування цереброваскулярної патології, вегетосудинної дисфункції, інших подібних захворювань. Значна кількість публікацій за останні роки свідчить, що зацікавлення до синтезу та фармакотерапевтичних властивостей вінпоцетин-подібних препаратів продовжується й досі. Адже проблема створення спеціальних препаратів для пацієнтів похилого та старечого віку завжди залишається актуальною.

Представлено фрагмент всебічного хіміко-фармацевтичного дослідження, проведення якого триває. Зокрема, планується висвітлити елементи маркетинг-аналізу вінпоцетин-подібних ЛЗ для визначення їх місця на загальносвітовому фармацевтичному ринку.

Використана література:

1. *Mathers, C.D.* Causes of international increases in older age life expectancy / C.D.Mathers, G.A. Stevens, T. Boerma, R.A. White, M.I. Tobias // *The Lancet*. – 2015. - Vol. 385(9967). - P.540–548.
2. *Sugiura, Y.* Rapid increase in Japanese life expectancy after World War II/ Y.Sugiura, Y.S.Ju, J. Yasuoka, M.Jimba // *Biosci Trends*. - 2010. – Vol.4(1). – P.9-16.
3. *Tarasenko, V.* Pharmaceutical development of complex wound-healing ointment for the needs of military medicine / V. Tarasenko, V. Shmatenko, V. Kuchmistov, O. Shmatenko // *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. – 2017. - Vol. 8(4). – P. 662-674.
4. *Lorincz, C.* The synthesis of ethyl apovincamate / C. Lorincz, K. Szasz, L.Kisfaludy // *Arzneimittel-Forschung*. - 1976. – Vol.26(10). – P.1907-1912.
5. *Hesse, M.* Alkaloids: Nature's Curse or Blessing? Weinheim, Wiley-VCH. 2002, 413 p.
6. *Lounasmaa, M.* The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology /M. Lounasmaa, A.Tolvanen // 1992. - Vol.42. - P.1–116.
7. *Vas, A.* Eburnamine derivatives and the brain /A. Vas, B. Gulyas // *Med. Res.Rev.*- 2005. - Vol.25. – P.737–757.

8. *Moskalev, A.* Developing criteria for evaluation of geroprotectors as a key stage toward translation to the clinic Kennedy / A.Moskalev, E. Chernyagina E, V.Tsvetkov, A.Fedintsev et al. /Aging Cell. – 2016. –Vol. 15(3). – P. 407–415. doi: 10.1111/accel.12463
9. *Kokate, C. K.* Pharmacognosy, 14th ed. / C. K.Kokate, A. P.Purohit, S. B. Gokhale / Nirali Prakashan: Pune, 2008, 635 p.
10. *Karpati, E.* General and cerebral haemodynamic activity of ethyl apovincamate /E.Karpati, L.Szporony // *Arzneim.-Forsch.* – 1976. –Vol.26. - P.1908-1912.
11. Chemical Information Review Document forVinpocetine [CAS No. 42971-09-5], National Toxicology Program, 2013, P.1-252.
12. *Kuge, Y.* A facile one-pot synthesis of vinpocetine / Y. Kuge, H. Nakazawa, T. Kometani, T.Sugaya et al. // *Synt. Comm.* – 1994. – Vol. 24(6), P.759-766.
13. *Oppolzer, W.* A New Enantioselective Total Synthesis of Natural Vincamine via an Intramolecular Mannich Reaction of an Silyl Enol Ether / W. Oppolzer, H. Hauth, P. Pfaffli // *Helv. Chim. Acta.* – 1977. - Vol.60(5). –P.1801-1810 doi: 10.1002/hlca.19770600533
14. *Lounasmaa, M.* A new synthesis of Vincamine via

Oppolzer's aldehyde / M. Lounasmaa, A. Tolvanen // J. Org. Chem. – 1990. – Vol.55. – P.4044-4047.

15. EP2168963 A1, Process for the preparation of vinpocetine and apovincamine / S. Paracchini, M. Luzzani; заявл. 25.09.2008, опубли. 31.03.2010.

16. *Nemes, A.* Synthesis and Evaluation of 2-Hydroxyethyl trans-Apovincamate Derivatives as Antioxidant and Cognitive Enhancer Agents / A. Nemes, L. Czibula, C. Szantay, A. Gere et al. // J. Med. Chem. – 2008. - Vol. 51. - P.479-486.doi:10.1021/jm070618k

17. *Nemes, A.* Synthesis of Pentacyclic Ring Systems, Indolo[2,3-a][1,2]oxazino[5,6-i]quinolizine and Indolo[2,3-a]pyrano[3,2-i]quinolizine, and Their Application for the Synthesis of Eburnamine-Vincamine Alkaloids / A. Nemes, J. Kreidl, L. Czibula, K. Nogradiet al. // Heterocycles. – Vol. 53(8). - 2000. - P.1697-1711. doi: 10.3987/COM-00-8875

18. *Vydyborets, S. V.* Study of medicine «Vinpocetin-Darnitsa» efficiency complex treatment of patients / S. V. Vydyborets // Ukraine's meduchnyy chasopys. - №2 (10) III-IV. - 1999.

19. *Tanashyan, M. M.* Opyt primeneniya Vinpocetin (Cavinton) v klinicheskoy angionevrologii / M. M.

Tanashyan, M. A. Domashenko // Nervnuiebolezni. - №2. –
2011. – P. 12-15.