

УДК 347.771

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СОКРИСТАЛЛЫ. ОСОБЕННОСТИ ОЦЕНКИ ПАТЕНТОСПОСОБНОСТИ

С.А. Синченко^{1*}

Резюме. В связи с последними достижениями теоретической кристаллографии актуальным становится вопрос потенциала новых сокристаллов известных веществ как самостоятельных изобретений, а также вопрос оценки их новизны и изобретательского уровня. В данной статье автор постарался на основании сложившейся судебной практики проанализировать вопрос патентоспособности сокристаллов и выработать критерии, которые позволят с высокой долей вероятности рассчитывать на получение патента. Также автор приводит некоторые рекомендации по направлениям поиска новых сокристаллов.

Ключевые слова: сокристаллы, патентование.

PHARMACEUTICAL CO-CRYSTALLS. FEATURES OF ASSESING THE PATENTABILITY

S.A. Sinchenko^{1*}

Abstract. In connection with the latest achievements of the theoretical crystallography the question of a potential patentability of new co-crystals of the known substances, as well as the estimation of their novelty and inventive step, becomes more and more relevant. In this article the author, basing on existing legal precedents, tries to analyze the question of patentability of co-crystals and to elaborate criteria, which help to increase chances for the patent granting. In addition, the author gives some recommendations with regard to the search directions for the new co-crystals.

Keywords: co-crystals, patenting.

1 – ООО «Кастальский и партнеры. Патентно-правовая группа», 119180, Россия, г. Москва, ул. Большая Полянка, д. 7/10, стр. 1, офис В35

1 – «Kastalskiy and partners. Patent law group», B35, 1, 7/10, Bolshaya Polyanka str., Moscow, 119180, Russia

* адресат для переписки:

E-mail: semensinchenko@gmail.com

Тел.: 8 (495) 663 99 36

ВВЕДЕНИЕ

Очень часто при разработке новых лекарственных средств оказывается так, что активные ингредиенты этих средств (active pharmaceutical ingredient, API), которые обладают биологической активностью и на разработку которых, по последним оценкам, фармацевтические компании тратят суммы порядка миллиардов долларов, оказываются неприменимы в «чистом виде».

Возможны ситуации, когда полученная форма API является или слишком токсичной, или недостаточно устойчивой. Можно привести в качестве примера 4-аминопиридин, от момента открытия которого до начала промышленного изготовления и использования при лечении рассеянного склероза прошло порядка 25 лет, потраченных на поиск подходящей формы препарата.

Существуют различные пути решения таких проблем. В некоторых случаях удастся обнаружить иную, более подходящую форму API. Когда-то возможно подобрать применимую соль. Другим вариантом могут стать сокристаллы – соединения двух или более компонентов, которые образуют уникальную кристаллическую структу-

ру с уникальными свойствами [1]. Сокристаллы подразделяют на несколько видов: сольваты и их частный случай – гидраты, а также клатраты.

Согласно современным оценкам из известных API порядка 38% образуют гидраты и порядка 32% образуют сольваты [2].

С другой стороны, поиск новой формы API, новой соли API или поиск способов синтеза сокристаллов API является достаточно трудоемкой задачей. Ранее подобный поиск проводился фактически вслепую, на основании аналогий и предположений, однако в свете последних достижений в области теоретической кристаллографии можно предвидеть скорый прорыв в решении этого вопроса. Современные компьютерные системы поиска и предсказания кристаллических структур [3–5] значительно упрощают поиск устойчивых сокристаллов различных соединений, при этом поиск даже очень сложных структур осуществляется за конечное время порядка суток или даже часов. И сейчас все чаще звучат предложения использовать такие поисковые системы именно для создания новых форм уже известных лекарственных средств. Так, российскими учеными из лабора-

тории МФТИ на конференции «Future of Biomedicine 2015», проходившей во Владивостоке в сентябре 2015-го года, был сделан доклад о том, что им удалось предсказать и синтезировать кристаллы гидрата 4-аминопиридина.¹

В то же время мотивы поиска новых сокристаллов могут быть различными. Так, некоторые занимаются поиском сокристаллов, рассчитывая на возможность обойти существующие патенты и выпустить дженерик, обеспечив потребность наиболее бедной части населения. На упомянутой конференции руководитель научной группы МФТИ Валерий Ройзен сказал, что «вторая причина [по которой мы занимаемся сокристаллами – *прим. автора*] состоит в неопределенном юридическом статусе подобных соединений, что позволяет обходить существующие патенты и, как следствие, производить дженерики, дешевые аналоги существующих лекарств».

С другой стороны, создатели оригинальных API и патентодержатели – транснациональные фармацевтические корпорации ищут сокристаллы своих API для получения новых патентов и продления правовой охраны, т.н. evergreening [6, 7].

В связи с этим на первый план выходят вопросы, связанные с получением правовой охраны на новые кристаллические формы соединений, оценка новизны, а главное – изобретательского уровня новых сокристаллов известных API.

Вопрос оценки новизны и изобретательского уровня подобных соединений является относительно новым и специально не регламентирован какими-либо инструкциями или нормативными актами, то есть регламентированы лишь общие моменты. В связи с этим основным источником информации в этом случае становится имеющаяся на сегодня судебная практика. Рассматриваются только решения высших судебных инстанций, как имеющие наибольшее значение и наибольший авторитет.

К сожалению, в России и в мире еще не сложились устойчивые подходы в отношении патентования гидратов и сольватов. Однако существует сложившаяся практика оценки патентоспособности солей, а также полиморфных модификаций известных API. Далее попытаемся дать обзор наиболее известных и значимых судебных решений в российской и зарубежной практике.

СУДЕБНАЯ ПРАКТИКА

Первое дело, которое хотелось бы рассмотреть, – это дело² о полиморфных модификациях гидрохлорида ранитидина (Zantac) между британским фармацевтическим гигантом Glaxo и канадским производителем дженериков – компанией Novopharm. Для справки: полиморфные модификации – это различные кристаллические структуры одного и того же вещества [8]. К слову, по статистике [2], полиморфизм присущ от 25 до 80% всех известных соединений, в том числе и лекарственных средств. Этот вопрос не связан напрямую с сокристаллами, однако важен для полноты анализа. Выводы, сделанные судьями в процессе рассмотрения дела, могут быть распространены и на сокристаллы.

Гидрохлорид ранитидина (далее – RHCl) охранялся патентом US 128658. Однако на момент открытия данного вещества ученым компании Glaxo не было известно, что RHCl был присущ полиморфизм: он может существовать в двух формах – Form 1 RHCl и Form 2 RHCl. После открытия Form 2 RHCl, которая оказалась более приемлемой для коммерциализации, был получен второй патент – US 4521431, в котором была описана Form 2 RHCl через 29 пиков ИК-спектроскопии, а также новый способ для получения Form 2 RHCl.

В 1991 году компания Novopharm подала заявку ANDA³ в FDA⁴ на производство и реализацию Form 2 RHCl, однако получила отказ. Тогда компания подала заявку на производство Form 1 RHCl. Однако в этом случае представители Glaxo заявили, что это недопустимо и нарушает '431 патент. Они аргументировали это тем, что, как уже было известно на тот момент, при производстве Form 1 RHCl способом, описанным в '658 патенте, неизбежно получается некоторое количество Form 2 RHCl.

Стоит пояснить, что особенностью Form 1 RHCl и самого первоначального способа ее получения (патент '658) являлось то, что при ее получении способом, описанным в '658 патенте, получалось вещество, которое содержало также и Form 2 RHCl. В принципе такая ситуация, как сейчас уже выяснено, является стандартной для полиморфов. Так, можно привести в пример такие, ныне известные, соединения, как Nabumetone, при получении которого получается 20% метастабильной формы и 80% стабильной формы; Metformin, при производстве которого получается 16% микстуры (не твердого тела), 45% метастабильной формы, 45% стабильной формы; Acetaminophene, порядка 7500 экспе-

¹ Российские ученые впервые предсказали структуры сокристаллов лекарств, Материалы портала «Научная Россия», 15 сентября 2015 г.

² Glaxo, Inc., and Glaxo Group Limited, Plaintiffs-Appellants, v. Novopharm, LTD., Defendant-Appellee., 110 F.3d 1562 – April 4, 1997. URL: <https://law.resource.org/pub/us/case/reporter/F3/110/110.F3d.1562.96-1466.html> (дата обращения 20.01.2017).

³ ANDA – Abbreviated New Drug Application.

⁴ United States Food and Drug Administration (аналог российского Министерства здравоохранения в части выдачи удостоверений о регистрации лекарственных средств).

риментов получения которого дали 9% применимых образцов, которые содержали 4% кристаллической формы II, а остальное составляла кристаллическая форма I.

Тогда компания Novopharm скорректировала свою ANDA, указав, что планирует производство не более 10% Form 2 RHC1, подала иск о ненарушении, а также попыталась оспорить '431 патент на основании несоответствия его критерию «новизны».¹ Так, по мнению Novopharm, раз '658 патент позволял получать Form 2 RHC1, то это делает данную форму известной, а '431 патент – выданным неправомерно.

Суд первой инстанции, рассмотрев возражение Novopharm против выдачи '431 патента, не нашел в описании патента '658 способ, приводящий к получению Form 2 RHC1, но нашел способ, приводящий к получению любой кристаллической формы RHC1. На основании этого суд заключил, что '658 патент не порочит новизну '431 патента. Касательно возможности нарушения '431 патента при производстве Form 1 RHC1 суд заключил, что в патенте '431 речь идет лишь о Form 2 RHC1. Далее суд сказал, что, даже если предположить, что смеси Form 1 и Form 2 RHC1 нарушают патенты, Glaxo не доказало это. Апелляционный суд поддержал это решение, и компания Novopharm получила разрешение производить Form 1 RHC1 при условии, что доля Form 2 RHC1 не превысит 10%.

Это дело стало одним из первых дел подобно-го рода. Можно также увидеть в нем искусственное ограничение попыток создания вечнозеленых патентов – необоснованного продления срока охраны изобретения [6] и попыток получения охраны на предшествующий уровень техники, т.е. общедоступные решения.

Другой интересный прецедент – дело², касающееся амлодипина (Norvasc), между американской компанией Pfizer и крупнейшим канадским производителем дженериков Apotex. В этом деле речь идет о солях, однако оно также важно для полноты исследования вопроса статуса сокристаллов. Для справки: по определению, которое дает «Золотая книга «IUPAC», соли – химические вещества, которые состоят из катионов и анионов [9].

Амлодипин был открыт в 1982 г. в английской лаборатории Pfizer, после чего в 1986 году был получен патент US 4572909. Планировалось по определенным причинам использовать соли амлодипина, причем в качестве основной соли был выбран малеат амлоди-

пина. В формуле '909 патента было при этом указано, что испрашивается охрана в том числе на «фармацевтически применимую соль кислоты и амлодипина». В описании был приведен открытый список таких солей, который однако не включал в себя явным образом бензосульфат.

Проведенные далее испытания выявили ряд проблем с использованием малеата. Малеат амлодипина отлично подходит для изготовления капсул, но вот с производством на его основе прессованных таблеток (которые выгоднее) возникли трудности. Причина этого – его крайне высокая твердость, которая затрудняла постановку штампов на таблетки. В процессе поиска решения проблемы ученые Pfizer нашли другую приемлемую соль – бензосульфат амлодипина, который обладая приемлемой твердостью был даже стабильнее малеата. В 1989 г. был получен второй патент US 4879303, уже на бензосульфат амлодипина.

В 2006 году компания Apotex попыталась оспорить действие '303 патента на основании его очевидности для специалиста. По мнению канадцев, патент '909 указывает на возможное применение любых солей, в то время как из ряда источников [10] известно применение солей бензосульфата в фармацевтике. И если суд первой инстанции встал на сторону Pfizer, то в апелляционном суде патент '303 был признан очевидным для специалиста. Приведем важную для дальнейшего исследования цитату судей:

«...Pfizer забраковал малеат амлодипина не потому, что тот не смог показать адекватное сочетание растворимости, pH... но потому, что он не был простым для производства, из-за твердости... Как максимум, Pfizer проводил рутинные проверочные исследования для поиска оптимальной соли... для упрощения коммерческого производства и продажи таблеточной формы лечебного амлодипина. Создание «продукта или способа, который предпочтительней, потому что сильнее, дешевле, чище... или лучше в других характеристиках... для повышения эффективности коммерческого использования... есть поведенческое универсальное и присущее всем» (DyStar, 464 F.3d at 1368). Бензосульфат амлодипина является очевидным на основании того факта... что любая другая потенциальная соль амлодипина... может решить проблему твердости малеата амлодипина. Факт, что бензосульфат амлодипина оказался лучшим... на самом деле не доказывает ничего, кроме рутинной оптимизации, которая очевидна для специалиста в данной области».

¹ Если говорить более точно, то иск заявлял о том, что '431 патент не новый, не имеет силы (выдан с нарушениями) и не нарушается. Такая непривычная постановка вопроса является практически стандартом для США, где подаются такие «тройные иски».

² Pfizer, Inc., Plaintiffs-Appellee v. Apotex Inc. (formerly know as TorPharm, Inc.), Defendant-Appellant, 480 F.3d 1348 – March 22, 2007 (<https://law.resource.org/pub/us/case/reporter/F3/480/480.F3d.1348.2006-1261.html>).

Подобного рода прецеденты известны и в российской практике. Так, в 2016 г. был окончательно оспорен¹ патент на гемисульфат абакавира.

Абакавир (Abacavirum) охранялся патентом EP 0434450. Компанией ViiV Healthcare был получен евразийский патент EA 001809 на гемисульфат абакавира (двухосновную соль серной кислоты). Основным аргументом для оспаривания стала известность абакавира и его солей из патента '450, а также известность применения двухосновной серной кислоты для получения фармацевтически приемлемых солей. При этом в описании к патенту '809 не были подтверждены какие-либо преимущества именно гемисульфата перед другими солями, что позволило суду сделать вывод об очевидности патента '809.

Непосредственное отношение к сокристаллам имеет дело² между уже упоминавшимися британской GSK³ и канадской компанией Apotex вокруг мощного антидепрессанта парокситина⁴ (Paxil).

Парокситин был разработан в конце 1970-х годов и был запатентован (патент США US 4007196). В '196 патенте раскрывается парокситин, его соли и его биологическая активность – свойства подавления тяжелой панической депрессии. Также были разработаны способы производства гидрохлорида парокситина (PHC). В 1985 г. химик лаборатории GSK обнаружил новую кристаллическую форму PHC, когда работал над улучшением препарата. Новая форма являлась полугидратом PHC в противоположность ангидрату PHC, которым являлся оригинальный препарат. Полугидрат PHC представлял собой сокристалл воды и PHC, в котором каждая молекула воды была связана с двумя молекулами PHC. Новая форма обладала большей стабильностью и была проще для производства. На новую форму был получен патент US 4721723.

В 1998 году компания Apotex подает в FDA ANDA на свой дженерик парокситина. В качестве API в заявке Apotex был указан ангидрат PHC, описанный в '196 патенте. Тогда же и начался судебный процесс, в котором были рассмотрены вопросы нарушения компа-

нией Apotex '723 патента, а также патентоспособности '723 патента.

Ученые GSK с привлечением «теории исчезающих полиморфов» [11] показали, что ангидрат, который хочет производить Apotex, будет трансформироваться в полугидрат под воздействием влажности, давления и практически всегда присутствующих частиц полугидрата. По мнению британцев, ангидрат PHC был получен в лаборатории случайно, в нестабильной форме. Также они заявили, что с появлением полугидрата PHC старый полиморф PHC ангидрат исчез в своем чистом виде и теперь заменен на новый полиморф PHC полугидрат. Доводы представителей Apotex сводились к тому, что раз ангидрат PHC преобразуется в полугидрат, то при клинических испытаниях ангидрата по '196 патенту неизбежно должен был быть получен и полугидрат, а значит, клинические испытания являются данными об открытом использовании полугидрата и порочат новизну '723 патента.

Раздельным (не единогласным) решением судей апелляционный суд постановил, что действительно '196 патент не раскрывает полугидрат PHC, а также нет никаких объективных данных, что патент вообще когда-либо практиковался. Однако суд счел доказанным, что '196 патент раскрывает с неизбежностью способ, при реализации которого получается некоторые, пусть и недетектируемое, количество полугидрата PHC, а значит, это делает '723 патент не отвечающим критерию новизны.

Наиболее интересными, на наш взгляд, являются следующие утверждения судей.⁵

«Несмотря на всю сложность вопроса, анализ прот. Изобретения, впервые синтезированные в лаборатории, могут быть запатентованы в соответствии с §101. Процессы получения таких синтетических продуктов и/или процессы их использования также имеют право на патентную защиту в соответствии с §101. Однако процессы естественного воспроизведения, включая сексуальные, не сексуальные, цепные реакции или процессы распада, не могут получить па-

¹ Постановление СИП по делу СИП-225/2015 от 21.01.2016 г. ViiV Healthcare UK Limited v. «Фармасинтез». URL: http://kad.arbitr.ru/PdfDocument/6c4a6f78-739d-486e-9956-91228cfa9ac3/SIP-225-2015_20160121_Reshenija%20i%20postanovlenija.pdf (дата обращения 20.01.2017).

² SmithKline Beecham Corporation and Beecham Group, P.L.C., Plaintiffs-Appellants, v. Apotex Corp., Apotex, Inc., and TorPharm, Inc., Defendants-Cross Appellants., 403 F.3d 1331 – April 8, 2005. URL: <https://law.resource.org/pub/us/case/reporter/F3/403/403.F3d.1331.03-1313.03-1285.html> (дата обращения 20.01.2017).

³ И Glaxo Inc. и SmithKline Beecham и GlaxoSmithKline – в сущности части одной большой корпорации. В настоящей статье вся корпорация сокращенно называется GSK.

⁴ С этим препаратом связан также один из крупнейших в истории США (и один из крупнейших в мире) скандалов о недобросовестном проведении клинических испытаний – препарат приводил к повышению вероятности самоубийств, а также вызывал очень сильное привыкание. При этом, по результатам части последующих исследований, препарат оказался эффективен в лечении депрессий не более, чем плацебо.

⁵ Вывод характерен для американской патентной системы, так как именно в США законодательно запрещено патентование «Законов природы» и «Природных явлений». Однако данный вывод, помимо прочего, выглядит очень разумным и может быть применен и в других юрисдикциях.

ментную защиту в соответствии с §101 (*Chakrabarty*, 447 U.S. at 309, 100 S.Ct. 2204; *Funk Bros.*, 333 U.S. at 130, 68 S.Ct. 440). Объекты, полученные одним из вышеперечисленных естественных процессов, будь то неорганическая структура или жизненная форма, в силу очевидного факта также не должны быть объектами, которым может быть предоставлена охрана в соответствии с §101.

Это приводит к неизбежному выводу, который большинство относит к вопросу объема притязаний, а не патентоспособности. Если бы GSK заявляла права на «синтетический полугидрат РНС», то такая заявка покрывала бы лишь патентоспособные объекты и Apotex имел бы возможность утверждать нарушение патента. Если бы GSK заявляла права на кристаллы, полученные в результате «естественного процесса преобразования», то такая заявка была бы явно непатентоспособной в соответствии с §101: хотя заявленное вещество является применимым и получаемым, оно было бы произошедшим естественно (*Chakrabarty*, 447 U.S. at 309, 100 S.Ct. 2204; *Funk Bros.*, 333 U.S. at 130, 68 S.Ct. 440)... Пункт 1 формулы, как он заявлен, содержит комбинацию патентоспособного и не патентоспособного вещества и не является допустимым согласно §101».

Еще одним прецедентом, который будет рассмотрен, является дело¹ между упоминавшейся GSK и группой производителей дженериков. Дело развернулось вокруг патента US 5565467 на дутастерид (*Avodart*, также известен как *Jalin*).

Не приводя длительного описания данного дела, можно указать его основной вывод и интерес для настоящего исследования – в формуле изобретения допускается² применение фразы «фармацевтически приемлемые сольваты», являющейся некоторой аналогией фразы «фармацевтически приемлемые соли».³ Обобщая этот вывод, можно заключить, что допустимо даже применение фразы «фармацевтически приемлемые сокристаллы».

По словам судей апелляционного суда:

«Нет причины, по которой специалист в данной области не поверит патентообладателю сольватов только лишь потому, что патентообладатель не раскрывает все сольваты, образованные всеми процессами сольватации».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно указать, что в соответствии с американской судебной практикой⁴ сокристалл известного API будет однозначно патентоспособным и неочевидным для специалиста лишь в том случае, если он позволяет достичь какого-либо терапевтического эффекта в сравнении с оригинальным препаратом. Под таким эффектом может пониматься не только непосредственно повышение всасываемости или увеличение биоактивности, но и, например, улучшение стабильности. Однако улучшение стабильности (или другой «физической» характеристики) будет признано неочевидным, если низкая стабильность оригинального API делала невозможным его использование. По нашему мнению, такой подход является наиболее оптимальным для избежания патентования новых сокристаллов, которые, по сути, не дают ничего нового и не вносят какого-либо вклада в уровень техники.

К вопросу об опасности использования сокристаллов для необоснованного продления правовой охраны API можно отметить, что в соответствии с американской судебной практикой⁵ недопустимо заявлять права на то, что получено естественным путем, в результате эволюционных процессов или процессов естественного распада. Данный подход видится нам совершенно правильным, так как исключает возможность получения охраны на предшествующий уровень техники, а также сужает возможности злоупотреблений – патентного троллинга. Несмотря на то, что вывод характерен для американского законодательства, он видится вполне разумным и его применение возможно и в других юрисдикциях.

Можно отметить также, что для защиты от недобросовестных действий конкурентов создателю нового API лучше заявить охрану не только на само вещество, но и на все его фармацевтически приемлемые сокристаллы.

В то же время нельзя не отметить, что вопрос оценки патентоспособности сокристаллов, а главное, оценки их изобретательского уровня в России практически не регламентирован. Не известна и судебная практика. Это создает существенные риски для недобросовестного использования возможности патенто-

¹ *GlaxoSmithKline LLC (formerly known as SmithKline Beecham Corporation), Plaintiff-Appellee, v. Banner Pharmacaps, Inc. and Impax Laboratories, Inc., Defendants-Appellants, and Roxane Laboratories, Inc., Defendant-Appellant, and Mylan Inc. and Mylan Pharmaceuticals Inc., Defendants-Appellants, and Watson Laboratories, Inc. Florida, Defendant-Appellant. Nos. 13-1593, -1594, -1595, -1598 (Fed. Cir.) – February 24, 2014. URL: <http://caselaw.findlaw.com/us-federal-circuit/1658181.html> (дата обращения 20.01.2017).*

² Судами США. Подобные случаи в российской практике не известны. Однако мы не видим здесь каких-либо препятствий.

³ Фраза «фармацевтически приемлемые соли» стала уже неким стандартом в патентовании.

⁴ В России подобные прецеденты, которые дошли бы хотя бы до Суда по интеллектуальным правам, не известны.

⁵ В России подобные прецеденты, которые дошли бы хотя бы до Суда по интеллектуальным правам, не известны. Более того, как указывалось, вывод суда в деле *Smith Kline v. Apotex* характерен исключительно для американской системы.

вания сокристаллов или необоснованного продления правовой охраны лекарственных средств.

В заключение можно кратко резюмировать все вышесказанное и дать некоторые рекомендации.

Сокристаллы уже известных API могут быть патентоспособными самостоятельными изобретениями, однако при ряде условий. Так, сокристалл должен быть предпочтительнее для применения по каким-либо характеристикам, нежели оригинальный препарат. То есть обязательно должно быть подтверждено достижение технического результата, заключающегося в улучшении фармацевтических характеристик API, входящего в сокристалл. При этом патент на сокристалл не должен никаким образом охранять любые модификации API, которые могут быть получены естественным путем (например, путем естественного распада или самопроизвольных химических реакций).

Таким образом, можно рекомендовать исследователям вести поиск новых сокристаллов не любых API, но тех API, применение которых в чистом виде затруднено по причинам их низкой стабильности, недостаточной биологической активности или высокой токсичности. В то же время выбор API лишь по принципу наибольшей финансовой привлекательности или общественной важности не рекомендуется.

ЛИТЕРАТУРА

1. G.P. Stahly. Diversity in single- and multiple-component crystals. The search for and prevalence of polymorphs and cocrystals // *Crystal Growth & Design*. 2007. Т. 7. №. 6. С. 1007–1026.
2. J. Lindeman et al. Predictability in Solid State Chemistry and Patents // *AIPLA Webinar*. 2011.
3. A. Oganov. Discovering new materials and new phenomena with evolutionary algorithms // *APS Meeting Abstracts*. 2016.
4. H. Wang et al. CALYPSO structure prediction method and its wide application // *Computational Materials Science*. 2016. V. 112. P. 406–415.
5. T.F.T. Cerqueira et al. Materials design on-the-fly // *Journal of chemical theory and computation*. 2015. V. 11. №. 8. P. 3955–3960.
6. T.A. Faunce. The Awful Truth About Evergreening // *The Age*. 2004. P. 18–23.
7. А.В. Михайлов, Т.В. Сергунина. Иск о нарушении исключительных прав для устранения неясности границ исключительных прав патентообладателя и исключения злоупотребления правом // *Журнал Суда по интеллектуальным правам*. 2016. № 13. С. 38–77.
8. А. Верма и др. Полиморфизм и политипизм в кристаллах. – М. 1969. 328 с.
9. A. Wilkinson, A. McNaught. *IUPAC Compendium of Chemical Terminology (the «Gold Book»)*. 1997. 218 p.
10. S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse. *Pharmaceutical salts // Journal of pharmaceutical sciences*. 1977. V. 66. №. 1. P. 1–19.
11. J.D. Dunitz, J. Bernstein. Disappearing polymorphs // *Accounts of chemical research*. 1995. V. 28. №. 4. P. 193–200.

СЕМИНАР

Аналитическая экспертиза и современные методы контроля качества лекарственных средств и продуктов питания

Организатор:



Генеральный информационный партнер



11 апреля
с 14.00 до 17.00

г. Москва,
КВЦ «Сокольники»,
павильон 7а3

Участие в семинаре
БЕСПЛАТНОЕ!

В рамках семинара известные ученые и эксперты поделятся опытом интеграции современных методик в процесс контроля качества и безопасности лекарственных средств, продуктов питания, кормов для животных.

Представители известнейших на российском рынке производителей аналитического оборудования дадут рекомендации по организации лабораторий в соответствии со стандартами GLP.

Изюминкой семинара станут кейсы по биоаналитическим методикам и R&D биопродуктов.

По вопросам участия обращайтесь в Пресс-службу ГК «Фармконтракт» по тел.: +7 (495) 252-00-98 или по e-mail: infopress@phct.ru