

Особенности патентной защиты химических веществ

Н. Б. Леонидов, Н. В. Михеева

НИКОЛАЙ БОРИСОВИЧ ЛЕОНИДОВ — доктор биологических наук, директор ГосНИИ «Биоэффект». Заслуженный изобретатель РФ, лауреат премии Правительства РФ, премии (Золотая медаль) Всемирной организации интеллектуальной собственности (ВОИС), национальной премии «Техника — колесница прогресса» журнала «Изобретатель и рационализатор». Область научных интересов: химия и фармакология биологически активных веществ.

НАДЕЖДА ВАСИЛЬЕВНА МИХЕЕВА — начальник патентно-лицензионного отдела ГосНИИ «Биоэффект». Область научных интересов: защита объектов интеллектуальной собственности.

103905 Москва, Брюсов пер., 21, ГосНИИ «Биоэффект», тел./факс (095) 319-04-11.

Отношение к синтезированному химическому веществу как к предмету собственности и патентной защиты претерпело долгий путь становления — от полного отрицания необходимости патентования химических веществ через последующий период долгого сопротивления к всеобщему признанию патентоспособности и патентоохранности данных объектов в конце XX века.

Сначала запрет на патентование химических веществ был введен в германском патентном законе 1877 года [1], затем последовали такие же запреты в первом патентном законе Швейцарии в 1888 году, в России — в 1896 году и далее в целом ряде других стран [2]. Вместе с тем во многих странах первые патентные законы допускали возможность патентования химических веществ, однако под давлением химического лобби этих стран законы были пересмотрены и приняты правила непатентоохранности химических веществ [2].

Только в середине XX века с развитием химической науки и промышленности назрела объективная необходимость введения института патентной защиты химических веществ. Именно в это время законодательством многих промышленно развитых стран была утверждена правовая прямая защита химических, в том числе лекарственных, веществ.

К настоящему времени патентная охрана химических соединений, получаемых путем химического или биотехнологического синтеза, является, по мнению Генерального секретаря швейцарской ассоциации «Интерфарма» Томаса Кьюни «дорогой жизни для фармацевтической промышленности, ориентированной на поиск новых технологий и лекарств нового поколения» [3]. По данным опроса 100 фирм США сделан вывод, что в отсутствие патентной защиты более половины лекарственных средств (65%) не достигло бы рынка. Без сильной патентной защиты своих разработок фармацевтическая промышленность не могла бы вкладывать деньги в исследования и лишилась бы инноваций.

Гарантия защиты интеллектуальной собственности в сфере научной и технической деятельности, использующей достижения химической, фармацевтической и биологической наук, — это условие выживания большинства создаваемых химико-фармацевтических, биотехнологических и косметических фирм: до начала продаж готового препарата интеллектуальная собственность является их единственным реальным капиталом. Оценка капитала таких фирм производится именно на основе стоимости их защищенной интеллектуальной собственности. Это тем более важно, что для введения на рынок нового лекарственного препарата требуется в среднем 10–15 лет, при этом из 10000 исследованных химических соединений только одно вещество достигает рынка, но окупаются затраты только на три препарата из 10 новых лекарственных препаратов [3].

Мировая история становления идеи патентования химических веществ, включая биологически активные и лекарственные, свидетельствует о том, что на первых этапах организации химической и фармацевтической отраслей промышленности, возможность патентной защиты химических веществ не только не способствовала, но, видимо, мешала их развитию. Очевидно, что не патентные законы двигают науку и промышленность, а, наоборот, развитие последних побуждает к принятию и совершенствованию патентных законов, а затем уже патентные законы влияют на развитие промышленности, но не иначе, как в будущем.

Введение в патентные законы различных стран требования патентоохранности химических веществ, конечно же, решило многие проблемы химиков-исследователей и промышленников. Однако со временем возникли новые вопросы, связанные уже непосредственно с патентованием, с особенностями самих химических веществ. Некоторые эти проблемы мы и постарались осветить в настоящей статье.

Вся история развития патентного права свидетельствует о том, что усиление защиты прав автора сопровождается повышением требований к

конкретизации и к четкому ограничению защищаемых прав, т.е. к установлению более четких рамок предмета и объема изобретения [2, 4, 5]. Это вызвано тем, что не представляется возможным усилить контроль за нарушением права автора, если этот объем прав аморфный и четко не ограниченный [2, 6]. Вместе с тем усиление правовой защиты изобретения и ужесточение контроля за нарушением прав изобретателя не может быть достигнуто без повышения требований к конкретизации защищаемых прав.

Одним из первых примеров правовой защиты вещества, причем с очень широким объемом, может служить российская привилегия, выданная в 1748 году ратману Дедову, бургомистру Тавлееву и купцу Волоскову на изобретенные ими краски [7]. Привилегия давала права изобретателям на заведение красильной фабрики и было дано описание изобретенных ими красок: «...брусковой, кубовой синей красок...» и их образцы. Привилегия запрещала другим лицам использовать эти краски и охраняла секрет их производства. При этом описание красок сводилось лишь к указанию их цвета и утилитарных свойств. В современном понимании такая защита дает чрезвычайно широкий объем прав как бы на все брусковые, кубовые, синие краски. В то же время неопределенность, нечеткость выражения признаков изобретения предоставляла слабую защиту изобретателям.

По мере того как развивалась наука о строении вещества, требования к описанию существенных признаков изобретения менялись [2, 5, 6]. С формированием молекулярных представлений в химии проблемы неопределенности в защите химических веществ, казалось бы, должны были сняты. Появилась возможность описания индивидуального химического вещества конкретной структурной формулой.

Однако в практике правовой охраны химических веществ возникли новые обстоятельства, связанные с тем, что в патентных методических документах разных стран было введено понятие альтернативных признаков [6, 8—11], и проблема защиты химических веществ возникла вновь. Прежде всего это коснулось объема защищаемых прав изобретателя и их определенности. По иронии судьбы эта проблема особо проявилась при защите красителя, вернее способа его получения, в котором были указаны исходные вещества, относящиеся к разным группам химических соединений. Это был патент США № 1506316, выданный Ю. Маркушу в 1924 году. В формуле изобретения было указано: «желтый краситель может быть получен сочетанием галогензамещенных производных пиразолона с диазотированным несulfированным продуктом, выбранным из группы, содержащей анилин, гомологи анилина и галогензамещенные анилины». С тех пор структурами Маркуша называют все родовые структуры вещества, защищаемые патентом [10—13].

С введением структур Маркуша возникли новые проблемы, а именно, сложно классифицировать патентные документы, содержащие огромное количество «альтернативных» родовых химических соединений (их структурных формул) и соответственно трудно найти нужную информацию; при патентовании химических веществ сложно провести поиск на новизну и очертить точные границы притязаний. Практически невозможно идентифицировать и даже представить все индивидуальные соединения, входящие в рамки формул Маркуша. Примером защиты химических веществ структурными формулами Маркуша может служить патент США № 4838925, предметом которого является сульфонамид в качестве гербицида, охарактеризованный одной структурной формулой, при этом альтернативные заместители в ней записаны отдельно на нескольких страницах.

В настоящее время приобрело широкие масштабы компьютерное моделирование химических соединений, обладающих, например, желаемой биологической активностью, [14, 15]. В этом случае структурные формулы Маркуша позволяют патентовать неидентифицированные, т.е. не полученные в действительности химические соединения.

В деле патентной защиты химических веществ стали актуальными такие вопросы и задачи: как уйти от получения «бумажных патентов», в которых химические соединения реализованы только на бумаге; как в разумных рамках не сузить, но и не расширить до неопределенных границ объем притязаний химика-синтетика на химические соединения. В связи с этим возникла потребность в альтернативе структурным формулам Маркуша.

Необоснованное расширение общих формул—структур Маркуша фактически загоняет в угол патентное право в области химии и фармации [11—13]. Молекула органического соединения, в том числе биологически активного вещества, устроена гораздо сложнее, чем ее рисунок на бумаге.

На сегодняшний день защита структур Маркуша может повлечь за собой такую ситуацию, когда среди множества химических соединений, защищенных таким патентом, могут оказаться вещества, не только не обладающие указанной в формуле активностью, но более того, обладающие иной, нежели записанной в формуле изобретения, активностью [16]. Такие случаи найдутся в противоречии с основным требованием патентного права: совокупность существенных признаков изобретения должна находиться в причинно-следственной связи с достигаемым результатом [6, 10, 11]. Если это требование не соблюдено, может получиться, что патент защищает вещества, не соответствующие формуле изобретения и требованиям патентного права. А это уже серьезное основание для пересмотра правомерности выдачи таких патентов.

Данная проблема не может быть решена только изменениями в патентном законодательстве — это проблема химии!

Новые проблемы с защитой химических веществ возникли не потому, что несовершенен патентный закон, а потому, что наука о химическом веществе, химическая промышленность еще не предъявили в полной мере своих требований по его совершенствованию, вернее, только начали предъявлять эти требования, но пока не дали своих предложений. Только тогда, когда будут точно сформулированы требования и даны рекомендации самими химиками, только тогда будет создан патентный закон, удовлетворяющий всех, и то на определенном этапе развития химической науки [17].

Патентный закон — это только отражение состояния общества — социального, технико-экономического, научного и др. Чем более развито общество, тем более прогрессивен закон. Вся история патентного права свидетельствует об этом [2].

В настоящее время только начинают проявляться предпосылки к необходимости изменения законодательства в области патентования химических веществ. С одной стороны, это компьютерное моделирование химических веществ, которое особенно ярко выявило недостатки существующих патентных законов и необходимость их изменения, с другой стороны, все более значимыми для характеристики функциональных признаков защищаемой молекулы становятся тонкие особенности ее структуры [16].

Поиск значимых для патентования характеристик молекулы, прежде всего, органического вещества, становится в настоящее время актуальной проблемой не только для органической химии и фармации, но и для патентного права [13]. В то же время нельзя не учитывать тот факт, что структурные формулы Маркуша предоставляют химическому веществу наиболее широкую сильную независимую защиту.

На симпозиуме в рамках 200-го заседания Американского химического общества в 1990 году, посвященном формулам Маркуша [17], в частности говорилось о том, что широкие притязания формул Маркуша препятствуют конкуренту патентовать модификации активных химических соединений. Было отмечено, что до тех пор, пока новые модификации не покажут неожиданную активность или более ценные свойства, чем у исходного вещества, родовая формула Маркуша будет блокировать возможность патентования модифицированного соединения на основании якобы очевидности или отсутствия новизны.

Существуют ли пути «обхода» патентов, защищающих вещества, в частности биологически активные соединения, структурными формулами Маркуша? Эта проблема вполне решаема, если учесть, что специфические свойства, например биологическая активность химического соединения, зависит не только от химической структуры

его молекулы, как обычно считается [18], но и от ее конфигурационных и конформационных особенностей [16, 19, 20]. При одной и той же молекулярной структуре изотопные аналоги, изомеры, включая геометрические изомеры и стереоизомеры, а также различные полиморфные модификации одного и того же химического вещества могут иметь различные физико-химические и биологические свойства, что открывает путь к их патентной защите в обход формулам Маркуша или создает возможность пролонгации патентов, защищающих основное вещество с помощью структурной формулы [1, 21, 22].

Кратко рассмотрим примеры подобной защиты лекарственных веществ.

Так, в России запатентовано химическое соединение, подавляющее рост опухолевых клеток, представляющее собой стабильный тяжелый изотоп кислорода O^{18} при его содержании в среде не ниже 15% (патент РФ № 2095066). Этот патент дает сильную защиту веществу и исключает неоднозначную трактовку предмета изобретения.

Патент США № 5331000 защищает оптически чистый (R)(-)-стереоизомер кетопрофена, обладающий жаропонижающим и болеутоляющим действием со сниженными побочными эффектами по сравнению с рацемическим кетопрофеном.

Заявка Японии № 2-279685 подана на новую кристаллическую β -модификацию тиадиазинового соединения, отличающуюся от известной α -модификации повышенной стабильностью и текучестью при равном терапевтическом эффекте.

Такой подход уже используется рядом фирм-разработчиков фармацевтических препаратов, которые стремятся наиболее полно защитить свои права с помощью комплекса патентов и при возможности продлить срок патентной защиты оригинального вещества, создавая и защищая патентами сольваты и гидраты (так называемые псевдополимерные модификации), стереоизомеры, изотопные аналоги и различные полиморфные модификации, а также способы их получения [22—24]. Подобные примеры комплексной защиты лекарственного вещества проиллюстрированы на рис. 1 вариантами патентной защиты противоязвенного вещества ранитидина и на рис. 2 — гипотензивного вещества теразозина. Как показывают схемы, можно модифицировать вещество, не меняя его молекулярной структуры, и защитить его патентом в обход структурной формулы Маркуша.

Вполне очевидно, что химическая структурная формула не обеспечивает исчерпывающей информации о заявленном биологически активном веществе, специфике его биологической активности. Например, полиморфные модификации одного и того же вещества имеют одинаковую структурную формулу, однако могут отличаться физико-химическими характеристиками и биологической активностью [16, 19, 25—28]. Следовательно, можно защитить активное химическое

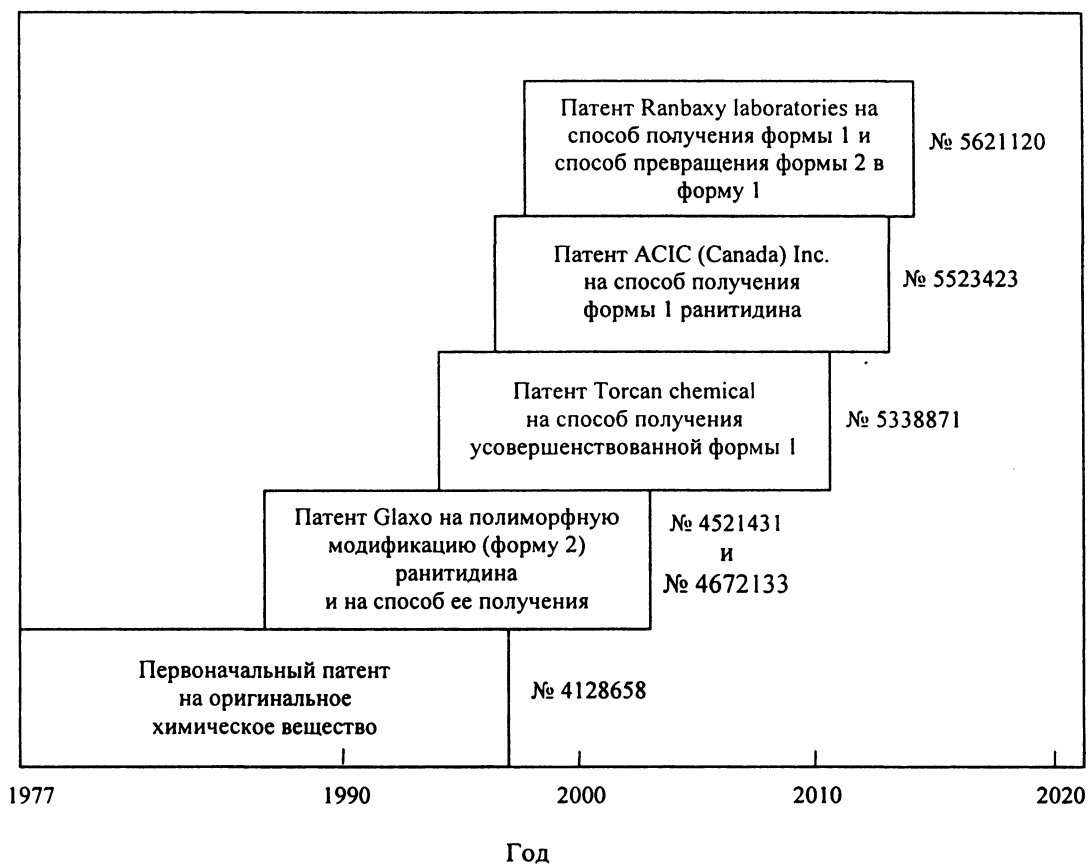


Рис. 1. Схема патентной защиты ранитидина

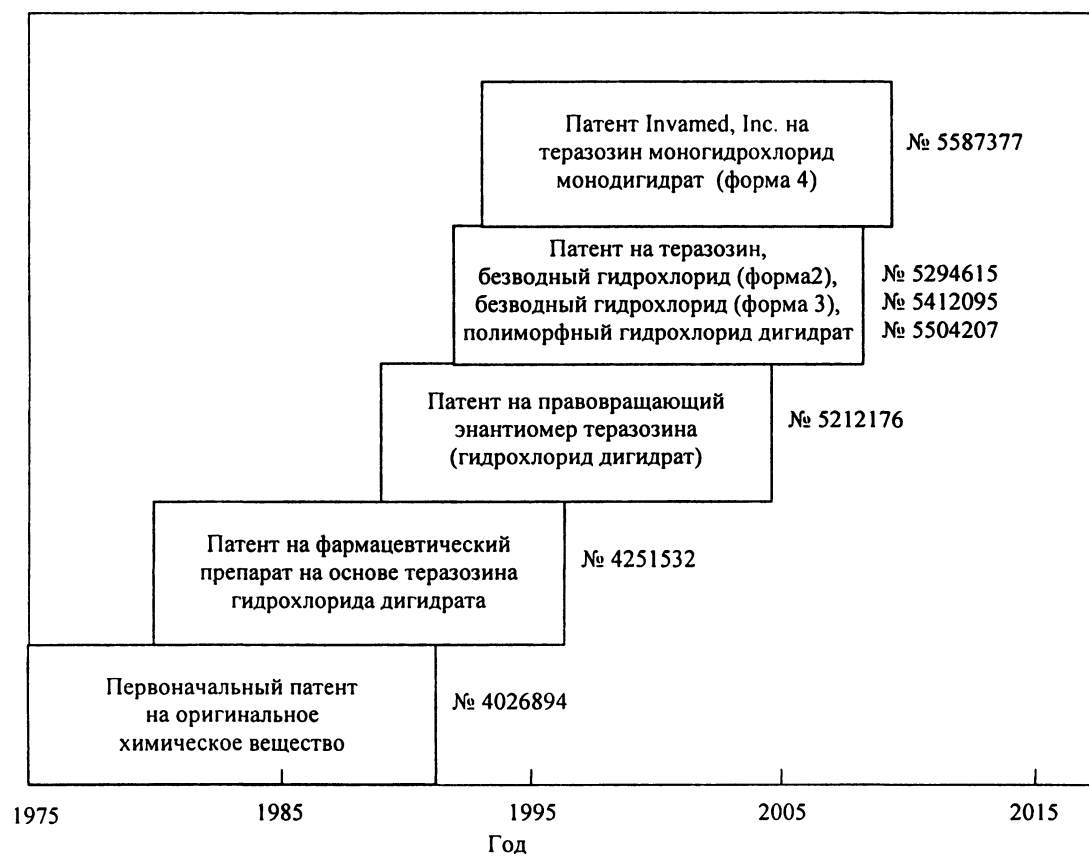


Рис. 2. Схема патентной защиты terazолина

соединение структурной формулой, однако при использовании всех защищенных признаков может получиться вещество, не обладающее указанной в формуле изобретения активностью. И наоборот, возможна ситуация, когда вещество не защищают патентом как не обладающее активностью, т.е. неперспективное, в то время как его оптический изомер или другая полиморфная модификация проявляет высокую биологическую активность.

Из путей получения правовой защиты для усовершенствованного уже известного вещества наиболее эффективным является патентование его стереоизомера и/или полиморфной модификации с новыми существенными признаками. В этом случае защищается напрямую химическое соединение.

Как известно, объем прав, вытекающий из таких патентов, наиболее широк — это так называемый независимый «сильный» патент [27, 28].

Рассмотрим более подробно варианты защиты оптических изомеров и полиморфных модификаций химических веществ.

Оптические изомеры могут отличаться от исходного вещества как некоторыми физико-химическими характеристиками, так и биологической активностью. Такие отличия дают возможность получить «сильный» независимый патент — неуязвимый в случае судебного иска со стороны конкурирующих фирм и позволяет обойти патенты, защищающие вещество структурными формулами Маркуша, либо пролонгировать их действие, либо повторно запатентовать вещество, если действие патента истекло [23].

В этом отношении большие возможности патентной защиты открываются для биологически активных веществ.

Известно, что примерно 40% субстанций лекарственных препаратов являются оптическими изомерами. Но только треть из этого количества субстанций используется в виде чистых индивидуальных изомеров. В последние годы наиболее активные западные фармацевтические фирмы стали проводить целенаправленную работу по поиску и выделению эффективных стереоизомеров и на их основе производить коммерчески выгодные лекарственные препараты и защищать их патентами [20]. Так, фирма «Ново Нордиск» в настоящее время выпустила на рынок антидиабетический препарат «НовоНорм», который на территории России защищен патентом № 1831481 как оптический изомер — «(S)(+)-изомер репаглинида». Это наиболее сильная и надежная с точки зрения патентного права защита. Такой патент позволяет обойти или пролонгировать патент на базовое вещество, защищенное структурной формулой.

Другой пример: в середине 1990-х годов шведская фирма «Астра» выпустила на рынок местных анестетиков препарат, производимый на основе выделенного из рацемической смеси оп-

тически чистого S(-)-энантиомера пропилпиперидина, получивший название «ропивокаин» [29].

В то же время надо четко понимать, что на современном этапе развития физической и фармацевтической химии как с экономической точки зрения, так и с патентно-правовых возможностей патенты на изомер и полиморфную модификацию далеко не однозначны. Так, наличие у стереоизомеров, составляющих рацемическую смесь, различных терапевтических эффектов, как правило, является достаточно очевидным фактом.

Кроме того, в настоящее время компании-разработчики фармацевтических препаратов при составлении заявки на новое химическое вещество включают, как правило, в название или формулу изобретения дополнительное словосочетание «химическое соединение общей формулы или их фармацевтически приемлемые соли, рацематы и изомеры». Подобное дополнение затрудняет последующее получение патента на другой изомер. Например, корейская фирма «Лаки ЛТД» защитила одним патентом производное антибиотика цефалоспорины, его фармацевтически приемлемые нетоксичные соли, физиологически гидролизуемые сложные эфиры, изомеры, имеющие E-конфигурацию двойной связи в пропенильной группе, син-изомеры, оптические изомеры и способы их получения (патент РФ № 2098420).

Естественно, что таким путем химические и фармацевтические фирмы, являющиеся разработчиками оригинальных химических соединений, пытаются удержать монопольное право на коммерчески выгодные лекарственные препараты и исключить возможность обхода своего патента.

Включение изомеров в рамки патента на исходное вещество становится возможным потому, что существование стереоизомеров, как правило можно предсказать при наличии у молекул центров асимметрии. Количество же полиморфных модификаций конкретного химического вещества теоретически предсказать невозможно, тем более, что каждый оптический изомер или рацемат может иметь свои различные полиморфные модификации [19, 30]. Таким образом, желание изобретателя включить в патент на новое синтезированное вещество формулировку «и все полиморфные модификации» является неправомерным, так как в этом случае предполагается введение в формулу изобретения неопределенного признака.

На современном этапе развития химии наиболее перспективным направлением, которое позволило бы химику-изобретателю обойти патенты на химические вещества со структурными формулами Маркуша, является получение и патентная защита их полиморфных модификаций [16, 27]. Перспективность этого направления в практике патентной защиты химических веществ тем более очевидна, что полиморфизм характе-

рен для большинства органических соединений [19, 31], в том числе он выявлен более чем у 70% лекарственных веществ различных фармакологических групп [32]. Эта цифра свидетельствует о масштабности и экономической значимости затронутой проблемы.

В последние годы со стороны крупнейших фармацевтических фирм наблюдается явное стремление к созданию и патентной защите полиморфных модификаций лекарственных веществ. Так как технологически чрезвычайно трудно получить кристаллическую модификацию химического вещества с существенно улучшенными потребительскими характеристиками — для лекарственных веществ — терапевтическими свойствами, фирмы в основном защищают полиморфные модификации лишь с измененными технологическими параметрами. Однако такой патент не способен предоставить веществу сильную независимую защиту. В практике патентной экспертизы в отношении химических веществ неукоснительно действует правило: чем ближе к известному химическому веществу примыкает по своему строению вновь полученное соединение, тем более весомым должно быть различие между ними в прикладных полезных свойствах [28]. Просто получение новой полиморфной модификация известного вещества не может составить основу патентоохранности. Изобретательский уровень определяется наличием тех или иных новых свойств, и чем более весомы отличия, тем выше изобретательский уровень, и наоборот.

Как уже отмечалось ранее, в зависимости от изобретательского уровня бывают «сильные» и «слабые» патенты. Слабость защиты проявляется в том, что даже при наличии патента на новую модификацию и/или изомер, не удается обойти основной патент, защищающий структурную формулу вещества, и сохранить монопольное право патентообладателя на вещество и, следовательно, высокие цены на выпускаемый лекарственный препарат.

Ярким примером подобной защиты может послужить многолетний судебный спор о патентной защите кристаллической формы 2 противоязвенного препарата «Зантак» (ранитидин) между англо-американской фирмой-разработчиком «Глаксо Велком» и канадским дочерним предприятием фирмы «Мерк». Первый патент на химическое вещество «ранитидин» был выдан фирме «Глаксо» в США 5 декабря 1978 года и действовал до 25 июля 1997 года (см. рис.1). Чтобы продлить монопольное право на коммерчески чрезвычайно успешный препарат (объем продаж «Зантака» доходил до 4 млрд. долларов США в год) объединенная фирма «Глаксо Велком» запатентовала полиморфную форму 2 ранитидина. Однако даже при наличии патента на новую модификацию фирме «Глаксо Велком» не удалось сохранить монопольное право и высокие цены на оригинальный препарат. Это вызвано

тем, что полиморфная модификация, в данном случае форма 2, превосходила ранее выпускаемый препарат только по технологическим характеристикам (прессуемости), что, безусловно, явилось основанием для выдачи патента, но не способствовало коммерческому успеху ее на рынке. С точки зрения потребителей данного лекарства сохранение монопольно высокой цены на препарат, который не отличается от предыдущего, ставшего дженериком, т.е. патентная защита которого истекла, ничем не оправдано. Недовольство потребителей и вызвало возможность судебного опротестования патента. Причиной этому явился недостаточно высокий изобретательский уровень в отношении нового препарата, заключающийся в изменении только технологических показателей и, как следствие, слабость патента на полиморфную модификацию как на оригинальное вещество.

Для действенной пролонгации своего первоначального патента на вновь синтезированное соединение и сохранения монополии на лекарственный препарат и его высокой цены фирме необходимо было так модифицировать объект защиты, чтобы изобретательский уровень был сопоставим с уровнем первоначального патента на само химическое соединение. Такую возможность изобретателю-химику дают технологии конформационного полиморфизма органических веществ, позволяющие получать полиморфные модификации, состоящие из конформационно измененных молекул [33].

Уникальность конформационного полиморфизма с точки зрения патентной защиты биологически активных веществ заключается в том, что получаемые полиморфные модификации имеют существенные терапевтические преимущества как перед исходным веществом, так и перед ранее известными модификациями [16, 26, 27].

Изучение конформационного полиморфизма различных химических веществ показало, что в органическом веществе реализуются такие изменения в геометрии молекул, которые влияют не только на некоторые физико-химические свойства веществ, но и на их биологическую активность и эти изменения могут быть описаны в формуле изобретения [27]. Такой подход позволяет обойти патенты на химические вещества с формулами Маркуша, а также репатентовать, т.е. возобновить патентную защиту веществ, действие патента на которые уже закончилось [22, 23].

Для иллюстрации приведем пример патентной защиты новой рентгеноаморфной модификации ранитидина, обладающей существенно более высокой противоязвенной активностью по сравнению как с препаратом «Зантак», так и с полиморфными формами 1 и 2 ранитидина [34, 35]. При составлении заявки на рентгеноаморфную форму ранитидина в формулу изобретения были

включены и функциональные признаки модификации. Так, в формуле изобретения указаны физическая устойчивость новой формы, усиленная специфическая противоязвенная активность, повышенная растворимость в воде, а также наличие на порошковой рентгенограмме аморфного гало-кольца и характерный эндотермический эффект на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (международная заявка № PCT/RU 98/00269). Существенно повышенный противоязвенный эффект новой модификации ранитидина обеспечивает препарату терапевтические преимущества на рынке противоязвенных средств, а полученный «сильный» патент надежно защищает права разработчика.

Яркий пример перспективности использования полиморфных модификаций, полученных по технологиям конформационного полиморфизма с целью репатентования дженериковых химических веществ, дает синтезированный в России и защищенный патентами России, США, Японии, Канады и Европатентом местный анестетик — леокаин, являющийся новой метастабильной β -модификацией известного анестетика тетракаина (дикаина) [36]. Сам тетракаин был синтезирован и запатентован в 1932 году, его патентная защита закончилась более 50 лет тому назад. Специфическая местноанестезирующая активность леокаина оказалась в три раза выше активности тетракаина и его известных модификаций и при этом, что очень существенно, в терапевтических концентрациях леокаин практически не вызывает побочных эффектов. Кроме того, леокаин проявляет высокую стабильность в растворе, превосходящую два года, — свойство крайне важное для промышленного производства лекарственных препаратов, в то время как тетракаин и его модификации в растворе нестабильны и требуют введения консервантов и стабилизаторов. Это свойство леокаина позволило создать промышленные жидкие лекарственные формы — растворы и глазные капли, исключая необходимость введения в них стабилизаторов и консервантов. Препараты леокаина успешно прошли все предклинические и клинические испытания и разрешены к широкому медицинскому применению с 1993 года. В настоящее время они прочно вошли в практику здравоохранения России и ряда стран СНГ [37].

* * *

Авторы считают своим долгом выразить искреннюю благодарность Л.Ф. Клименко за интерес и поддержку данной работы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Правовые вопросы охраны химических веществ в СССР и за рубежом. М.: НИИТЭИ, 1970.
2. Пилленко А.А. Право изобретателя. Т. 1. СПб.: Тип. М. М. Стасюлевича, 1902.
3. *Cueni T.V.* *Chimia*, 2000, v. 54, № 5, p. 318—320.
4. *Doplich M.* *Come l'uomo inventa il futuro.* Milano:Giorno-Vie Nuove. 1972.
5. *Aer A.* *Patents in Imperial Russia.* Helsinki:Suomalainen Tiedekademia. 1995.
6. Полное собрание законов Российской империи. 1-е собр. 1832, т. 12, № 9487.
7. *Корчагин А.Д., Джармакян В.Ю., Сабода Л.В. и др.* Охрана химических и лечебных веществ как объектов изобретений в России. М.: Искона-П, 1994.
8. Свод законов США. Раздел 35 — Патенты (с изм. 1984 г.). В сб.: Патентное законодательство зарубежных стран. Т. 2. М.: Прогресс. 1987, с. 314—397.
9. Патентный закон РФ, 1992, ст. 10, п. 2.
10. *Устинова Е.А., Чельшева О.В.* Правовая охрана изобретений в области химии. М.: ВНИИПИ. 1995.
11. *Чельшева О.В., Устинова Е.А., Назарова Л.С. и др.* Особенности патентного права в химии, фармацевтике, медицине, агрохимии. М.: Роспатент. 1999.
12. *Устинова Е.А., Чельшева О.В.* Проблемы интеллектуальной собственности, 1996, № 7, с. 29—37.
13. *Устинова Е.А., Чельшева О.В.* Структуры Маркуша — объект химии и права или объект графики и умозрительных построений. М.: Роспатент. 1999.
14. *Keseru G.M., Kolosvary I.* *Molecular Mechanics and Conformational Analysis in Drug Design.* Oxford. Blackwell Science, Inc. 1999.
15. *Dean P.M., Barakat M.T., Todorov N.P.* In: *New Perspectives in Drug Design.* Ed. Dean P.M., Jolles G., Newton C.G., London. Acad. Press. 1995, p. 155—183.
16. *Сергеев П.В., Гацура В.В.* *Вест. РАМН*, 1997, № 11, с. 59.
17. *Fortan J.* *A Guide for Inventors and Executives*, 1991, № 4, p. 128.
18. *Баренбойм Г.М., Маленков А.Г.* Биологически активные вещества. М.: Наука. 1986.
19. *Byrn S.R.* *Solid-state Chemistry of Drugs.* N.Y.: Acad. Press. 1982.
20. *Aboul-Enein H.Y., Wainer I.W.* *The Impact of Stereochemistry on Drug Development and Use.* N.Y.: John Wiley & Sons Inc. 1997.
21. *Леонидов Н., Михеева Н., Попов Д.* *Ремедиум*, 1997, № 3, с. 58—60.
22. *Попов Д.А., Михеева Н.В., Леонидов Н.Б.* *Фармация*, 1998, № 2, с. 50—53.
23. *Леонидов Н., Михеева Н., Попов Д.* *Ремедиум*, 1997, № 8, с. 15—17.
24. *Попов Д.А., Михеева Н.В., Леонидов Н.Б.* В сб.: Тез. докл. 5-го Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство». Москва, 1998, с. 606—607.
25. *Леонидов Н.Б., Зоркий П.М., Масунов А.Э. и др.* *Ж. физ. химии*, 1993, т. 67, № 12, с. 2464—2468.
26. *Гацура В.В., Леонидов Н.Б.* *Международ. мед. ж.*, 1999, № 3, с. 92—97.
27. *Михеева Н.В., Родина Н.Д., Попов Д.А. и др.* *Рос. хим. ж.*, 1997, т. 41, № 5, с. 136—140.
28. *Фогель А.Я.* Патентная защита фармацевтических изобретений в капиталистических странах. М.: Союзпатент. 1988.
29. *De Jong R.H.* *Local Anesthetics.* St.Louis: Mosby -Year Book Inc., 1994, p. 7.
30. *Leonidov N.* In: 2nd World Meet. Pharm., Biopharm., Pharm. Tech., Paris. 1998, p. 9.
31. *Polymorphism in Pharmaceutical Solids.* Ed. H.G. Brittain N.Y.—Basel.: Marcel Dekker, Inc., 1999.
32. *Бабилев Ф.В., Андроник И.Я.* Полиморфизм лекарственных веществ. Кишинев: Штиинца. 1981.
33. *Bernstein J.* In: *Organic Solid-state Chemistry. Studies in Organic Chemistry.* Ed. G.R. Desiraja. Amsterdam: Elsevier. 1987, p. 471—518.
34. *Попов Д.А., Михеева Н.В.* В сб.: Тез. докл. 6-го Рос. нац. конгресса «Человек и лекарство». Москва, 1999, с. 459.
35. *Leonidov N., Uspenskaya S., Krasnokutsky A.* In: 59th Int Congr. FIP. Barcelona. 1999, p. 131.
36. *Леонидов Н.Б., Успенская С.И., Гацура В.В.* *Рос. хим. ж.*, 1997, т. 41, № 5, с. 53—60.
37. *Леонидов Н.Б., Нестеров А.П., Успенская С.И. и др.* *Вест. офтальмол.*, 1995, т. 111, № 4, с. 19—21.