

Comparative Study of Patentability of Drug Polymorphism in Iran and the USA

Mohsen Sadeghi¹, Fatemeh Rafati²

Abstract

Drug polymorphs are defined as a different arrangement of the same active compounds in crystalline form, which can potentially affect its therapeutic activity by changing the dissolution profile of drug upon administration. Discovery of new polymorphs therefore can provide added value for a previously marketed drug, due to the new advantages provided by the novel polymorph. Therefore, there is an extensive ongoing investigation to find and patent new polymorphs among pharmaceutical companies, which highlights the importance of secondary patenting regulations. In this article, the patenting regulations in the US regarding the secondary patenting are investigated. It is generally accepted that finding new polymorph possesses general requirements for intellectual property right registration. Two methods have been used for this study including library search and field investigation. Firstly the basic knowledge about polymorphism is noted and the views of supporters and opponents are discussed. Then the status of polymorph patenting in the Iranian and the US regulation are explained. Finally a few proposals are presented for regulatory bodies.

Keywords

Polymorphic Drugs, Innovative Pharmaceutical Companies, Patent Right, Exclusive Invention Rights

Please cite this article as: Sadeghi M, Rafati F. Comparative Study of Patentability of Drug Polymorphism in Iran and the USA. *Iran J Med Law* 2020; 14(52): 97-116.

1. Associate Professor of Law, Faculty of Law & Political Science, University of Tehran, Tehran, Iran. (Corresponding author)

Email: sadeghilaw@ut.ac.ir

2. MA of Intellectual Property Law Student, Faculty of Law & Political Science, University of Tehran, Tehran, Iran.

Original Article Received: 27 August 2018 Accepted: 29 September 2019

امکان‌سنجی ثبت داروهای پلی‌مرف به عنوان اختراع

در حقوق ایران و آمریکا

محسن صادقی^۱

فاطمه رفعتی^۲

چکیده

عنوان پلی‌مرف به داروهایی اطلاق می‌گردد که با فرمول شیمیایی واحد، آرایش کریستالی متفاوتی در مولکول‌های سازنده داشته و این مسأله در سرعت انحلال دارو و ورود آن به فاز مایع مؤثر است. از آنجا که اشکال پلی‌مرف جدید داروهای موجود، می‌توانند دارای اثرات بهتر و بارزش‌تری باشند، حق اختراع شکل پلی‌مرف این داروها نیز بالقوه ارزش اقتصادی داشته و رقابت بر سر ثبت آن با توجه به قوانین حمایت از حقوق مالکیت فکری صاحبان اثر، در میان تولیدکنندگان شکل پلی‌مرف ثانویه آن بالا است. از این رو و در این بین، خلأ قانونی برای رفع این نزاع میان دو دسته فوق مشاهده می‌شود. این پژوهش برای رفع خلأ قانونی موجود، ضمن مطالعه تطبیقی وضعیت کنونی نظام حقوقی ایران با مقررات و رویه عملی کشور آمریکا درصدد پاسخگویی به این سؤال است که آیا در اشکال مختلف یک داروی پلی‌مرف، امکان ثبت جداگانه حق اختراع هر کدام وجود دارد؟ فرضیه اثبات‌شده مقاله حاضر این است که از آنجا که اقدام مبدعان فرم جدید داروی پلی‌مرف از ویژگی‌های قانونی اختراعات از جمله رفع نیاز و نوآوری برخوردار است، امکان ثبت حق اختراع مستقل برای آن وجود دارد. مطالب پژوهش حاضر بر اساس روش کتابخانه‌ای و میدانی در دو بخش ارائه می‌گردد: در بخش نخست، به تبیین مفهوم پلی‌مرفیسم و بررسی مبانی موافقان و مخالفان حمایت می‌پردازیم؛ در بخش دوم جایگاه موضوع در حقوق ایران و آمریکا را نظاره هستیم و در پایان راه کارهای روشنی به قانونگذار عرضه می‌داریم.

۱. دانشیار گروه حقوق خصوصی و اسلامی، دانشکده حقوق و علوم سیاسی، دانشگاه تهران، تهران، ایران.
 (نویسنده مسؤول)
 Email: sadeghilaw@ut.ac.ir

۲. دانشجوی کارشناسی ارشد حقوق مالکیت فکری، دانشکده حقوق و علوم سیاسی، دانشگاه تهران، تهران، ایران.

واژگان کلیدی

داروهای پلی مرف، شرکت‌های نوآور دارویی، ثبت حق اختراع، حقوق انحصاری بر اختراع

مقدمه

یکی از مصادیق جدید داروها، داروهای پلی مرف هستند. حمایت از حقوق مالکیت فکری صاحبان این نوع داروهای پلی مرف در حقوق ایران، مبحثی جدید و ناشناخته است که قاعدتاً بر اساس قواعد کلی حمایت از ابداعات دارویی می‌توان مبانی حمایتی آن را توجیه نمود، لیکن با توجه به معضلات تولید این داروها برای کشورهای در حال توسعه، باید استثنائات و محدودیت‌هایی برای ادله حمایت از مبدعان آن برشمرد و به علاوه این که چون اشکال اولیه این داروها که اغلب ساخته کشورهای توسعه‌یافته هستند، در بازارها موجودند، تولید شکل ثانویه این داروهای پلی مرف به خصوص در کشورهای در حال توسعه با ارزش اقتصادی و درمانی متفاوت می‌تواند در حقوق مبدعان فرم اولیه این داروها تأثیر به‌سزایی داشته باشد. مسأله آنجاست که وقتی مبدع ساختار اولیه دارو، حق اختراع مربوط به داروی خود را ثبت کرده، اما ثبت حق اختراع اشکال پلی مرف را در نظر نمی‌گیرد، اگر بعد از او شکل ثانویه‌ای از همان دارو با همان فرمول شیمیایی تولید شود، آیا امکان ثبت مستقل آن وجود دارد یا حق ثبت چنین دارویی با هر شکل پلی مرف مستقلاً منحصر به صاحب شکل اولیه اختراع است؟

فرضیه‌ای که اکثر ادله حمایتی بر آن استوار است، این است که چون شکل ثانویه داروی پلی مرف هم مثل هر اختراع دیگری دارای ویژگی‌های قانونی یک اختراع، یعنی جدیدبودن، کاربرد صنعتی و گام ابتکاری داشتن است، پس حمایت از این ابداع دارویی جدید هم بر اساس ادله کلی حمایت از ابداعات دارویی بر اساس مبانی حقوق بشری، اقتصادی، اجتماعی و هم بر اساس قواعد خاص مالکیت فکری در حمایت از حق صاحب اثر، قابل توجیه است.

برای بررسی ثبت چنین حق اختراعی با مطالعه تطبیقی قواعد و رویه عملی آمریکا می‌توان اصول حقوقی حاکم بر دعاوی مربوطه را پیدا کرد، چراکه کشور آمریکا دارای رویه عملی طولانی‌تری نسبت به سایر مناطق در زمینه حق اختراع داروها از جمله داروهای پلی مرف است و به علاوه این که در سال‌های اخیر چندین دعوا علیه شرکت‌های دارویی ایرانی به طرفیت شرکت‌های آمریکایی در زمینه ثبت حق اختراع داروهای پلی مرف طرح شده که خلأ قانونی ایران برای رفع چنین مشکلی در این مبحث به چشم می‌خورد. در این تحقیق به دو روش کتابخانه‌ای با استفاده از منابع تخصصی علم داروسازی برای مفهوم‌شناسی و با استفاده از منابع خارجی برای بررسی رویه عملی و قانون آمریکا و همچنین با استفاده از روش میدانی در قالب

مصاحبه با شرکت‌های دارویی و اساتید حقوقی اطلاعات لازم جمع‌آوری و گردآوری گردیده است. برای آشنایی بیشتر ذهن خوانندگان این مقاله حقوقی با اصطلاحات دارویی، در گفتار اول بخش نخست به تبیین مفهوم دارو و داروی پلی‌مرف می‌پردازیم و در گفتار دوم به بررسی مبانی موافقان و مخالفان حمایت از ابداعات پلی‌مرف می‌پردازیم. در فصل دوم و در راستای تبیین حق اختراع برای داروهای پلی‌مرف، قوانین و رویه عملی کشور آمریکا را مورد بررسی قرار می‌دهیم. در حیطه موضوع حمایت از ابداعات پلی‌مرف تا به حال در حقوق ایران پژوهشی علمی انجام نشده است، لذا این نوشتار در پی ارائه پیشنهادی جهت اصلاح قانون ثبت اختراعات و ابداعات با توجه به پیش‌نویس جدید این قانون به قانونگذار ایرانی است.

فصل اول: مفاهیم و مبانی موضوع

در گفتار اول این مقاله، به تعریف دارو، تبیین ساختار فیزیکی داروها، تعریف پلی‌مرفیسم و جایگاه آن در داروسازی با ذکر مثال می‌پردازیم تا مباحث آتی در مقاله برای خواننده قابل فهم باشد.

۱- گفتار اول: مفهوم پلی‌مرفیسم

در تعریف دارو گفته شده دارو یک ماده شیمیایی است که از طریق اثر گذاشتن بر مسیرهای فیزیولوژیک باعث اثرات درمانی در انسان، حیوان و گیاه می‌شود. داروها از طریق برهم کنش با مولکول‌های بیولوژیک مانند گیرنده‌های سلولی، آنزیم‌ها و هسته سلول باعث اصلاح فرایندهای بیماری‌زا و بروز اثرات درمانی می‌گردند. داروها برای اثرگذاری باید به صورت محلول در آب از غشاهای بیولوژیکی عبور کرده و به مولکول هدف خود در بخش زیستی برسند. بنابراین کلیه داروها باید از حالت جامد به فرم محلول در آب در بیابند و مسیر خود به سمت هدف درمانی را طی نمایند.

اما واژه پلی‌مرفیسم به نحوه چیدمان واحدهای سازنده دارو در حالت کریستالی گفته می‌شود که می‌تواند با آرایش اولیه متفاوت باشد. پلی‌مرفیسم می‌تواند یکی از عوامل مؤثر در سرعت انحلال دارو، ورود به فاز مایع، پایداری ساختار شیمیایی و فرایندپذیری دارو در صنایع داروسازی می‌باشد. علاوه بر این، پلی‌مرفیسم در پایداری ساختار شیمیایی و فرایندپذیری دارو در صنایع داروسازی حائز اهمیت می‌باشد. با این اوصاف، درک جامع و کامل از رفتار همه عناصر

تشکیل‌دهنده یک ماده جامد، موجب توسعه چشم‌گیر یک محصول دارویی است، چون خاصیت مواد جامد بسیار به ساختار کریستالی آن مرتبط است، تغییر در ترتیب مولکول‌ها در شبکه کریستالی جامدات ممکن است در خواص مختلف شیمیایی و فیزیکی آن اثر گذارد که سرانجام در کاربرد مواد در داروسازی مؤثر است (۱). توجه به نقش پلی‌مرفیسم در عملکرد داروهای جامد می‌تواند در وضع قوانین جدید اثرگذار باشد (۲). به بیانی ساده‌تر، تفاوتی که در بین اشکال اولیه و پلی‌مرف یک دارو وجود دارد در اصل، تفاوت در قابلیت حل شدن، یعنی تفاوت در آزاد شدن انرژی موجود در درون ساختار کریستالی بین پلی‌مرف‌ها است. مشهورترین مثال در زمینه اثرگذاری پلی‌مرف‌ها در مورد داروی ضد ویروس (NORVIR) گزارش شده که برای درمان بیماری ایدز کشف شده است. در سال ۱۹۹۸، ابتدا یک شکل از این دارو به بیماران داده شد که از نظر ساختار کریستالی پایداری بیشتری داشت و در نتیجه کم‌تر در آب قابل حل بود. این آزمایش شکست خورد، چراکه کپسول ژلاتینی که حامل دارو بود، از بین رفت و دارو حل نشد. سرانجام، محصول دارویی از بازار جمع شد، چون پلی‌مرف مطلوب با ویژگی پایدار تولید نشده بود. تحقیقات بیشتر منجر به کشف محصول با پایداریترین پلی‌مرف شد و در نهایت محصول دارویی اصلاح و مجدداً وارد بازار شد (۱، ۳).

۲- گفتار دوم: مبانی

در این مقاله برای بررسی قابلیت ثبت‌داشتن فرم پلی‌مرف داروها، قابل ثبت بودن داروها به عنوان اختراع به طور پیش‌فرض پذیرفته شده است. در این خصوص با اشاره کلی به مبانی نظریه پردازان در خصوص ابداعات دارویی به طور عام (۴)، مواضع صاحب‌نظران در مورد حمایت از داروهای پلی‌مرف به طور خاص بررسی و در نهایت، نظر برتر در این زمینه را با توجه به ادله ارائه شده جمع‌بندی می‌کنیم.

۲-۱- بخش اول: مبانی موافقان حمایت از ابداعات پلی‌مرف به طور خاص: علاوه بر تسری ادله حمایتی موافقان ابداعات دارویی به طور عام، از جمله اهمیت ابداعات دارویی به عنوان وسیله‌ای جهت تأمین حق حیات، به بررسی چند دلیل ذیل عنوان حمایت از پلی‌مرف می‌پردازیم:

۱-۲- افزایش تمایل مبدعان داروهای پلی‌مرف به تولید دارو در سایه نظام‌های حمایتی و پیامدهای اقتصادی حمایت: صنعت داروسازی با چالش‌های مالی مهمی رو به رو است. با

طی شدن بازه زمانی حمایتی، تعداد زیادی از داروهای پرفروش حمایت از حق اختراع خود را از دست می‌دهند و ژنریک می‌شوند. از طرفی ابعاد تولید داروهای جدید بسیار گسترده‌تر از آن است که جای خالی فروش داروهای ژنریک را پر و یک چشم‌انداز برای رشد آینده تولید کند. به علاوه این‌که بسیاری از محصولات جدید بیولوژیک هستند و با قابلیت دسترسی به انبوه بیماران و رقابت در قیمت‌های بالا به نسبت داروهای سنتی، هدف‌گذاری شده‌اند. نیاز به فهم مسائل مهم علمی و مشکلات حقوقی در پرونده‌های اخیر تخلف از حق اختراع در صنعت داروسازی، به فرآیند توسعه داروها شتاب داده و در همان حال رویکردهای متفاوتی را برای گسترش مدت زمان حمایت از انحصار ویژه حق اختراع اتخاذ کرده تا انگیزه‌ای اقتصادی و سودمند را برای کشف و توسعه داروها تأمین کند.

از این دیدگاه، تعریف حق اختراع عبارتست از: ابزاری حقوقی که برای مبتکر امتیاز انحصار بر اختراعات او در بازار را تضمین می‌کند. انحصار بازار، یعنی نوعی پاداش اقتصادی بزرگ برای صاحب حق اختراع که بازه حمایتی از مبدع را به بیست سال بعد از ثبت اختراع تسری می‌دهد. در مقوله اقتصاد نکته بسیار مهم هزینه‌های رو به افزایش داروها می‌باشد. هزینه‌های ابداع، تبدیل و کشف یک محصول مطلوب و وارد کردن آن به بازار بسیار افزایش یافته است. برخی تخمین می‌زنند این هزینه از ۵۴ میلیون دلار در سال ۱۹۷۰ به بیش از ۸۰۰ میلیون دلار در سال ۲۰۰۰ رسیده باشد (۵). در سال ۲۰۱۷ گفته شده هزینه یک دارو از زمان اختراع تا زمان فروش حدود ۲/۷ میلیارد دلار می‌باشد (۶). حمایت از حق اختراع و انحصار بازاری که به همراه دارد: بازگشت سرمایه را تضمین می‌کند. صاحب حق اختراع حق دارد تا دیگران را از ساخت، استفاده و فروش اختراع ثبت‌شده خود برای یک بازه تعیین‌شده محروم کند. به همین خاطر، به دنبال به حداکثر رساندن بازه زمانی حمایت از ابداعات دارویی خود بوده تا با ایجاد یک محصول موفق یا راه‌اندازی یک رویکرد موفق، باعث از رونق انداختن رقابت ژنریک و افزایش چرخه حمایتی محصول خود شوند، چراکه حق اختراع مورد حمایت یک نظام حقوقی از استفاده تجاری سایرین از ایده یا اختراع مبتکر بدون اجازه او در بازه حمایتی پتنت، ممانعت می‌کند (۷).

انحصار بازار، یعنی بازه زمانی بسیار مهمی که معمولاً ۲۰ سال است و مبتکر از انحصار اقتصادی اختراع خود بهره می‌برد. این ۲ دهه حمایت برای هر مبتکری می‌تواند نوعی امتیاز

محسوب و نسبت به موفقیت شرکت‌های داروسازی در ابعاد سودمندی و بازپرداخت سرمایه کاملاً اثرگذار باشد، چراکه انحصار بازار برای اختراع کردن انگیزه می‌آورد و بدون آن، شرکت‌های داروسازی غیر ممکن است که پول لازم برای گسترش نوآوری‌های داروی را سرمایه‌گذاری کنند. حمایت کم‌تر، میزان ابداعات دارویی و تنوع در روش‌های درمان را کاهش می‌دهد.

حمایت از حق اختراع جدید عموماً توسعه اشکال نزدیک‌تر به حق اختراع اولیه یا استفاده‌های جدید از دارو مورد بررسی یا پیشنهاد را دربر خواهد گرفت. این حق اختراع جدید می‌تواند شامل اشکال زیر باشد: ۱- فرمولاسیون جدید؛ ۲- راه‌های جدید تولید داروی شناخته شده؛ ۳- منافع بالقوه محصولات تک‌ساختاری؛ ۴- استفاده‌های جدید از دارو؛ ۵- ترکیبات جدید از دارو؛ ۶- پلی‌مرفیسم: پلی‌مرفیسم هم یک مسأله علمی چالش‌برانگیز برای شرکت‌های بیوتکنولوژی و هم یک مسأله حقوقی چالش‌برانگیز برای محاکم است و می‌تواند اثر قابل توجهی بر بازه زمانی حمایت از دارو به خاطر تغییر در قابلیت انحلال، خواص، فرمول و ویژگی‌های اثرگذاری یک دارو بگذارد. شکل پلی‌مرف یک دارو می‌تواند از شکل اولیه آن اثرگذارتر، آسان‌تر یا سخت‌تر یا حتی خطرناک‌تر در تولید باشد. پلی‌مرفیسم از نظر ثبت حق اختراع به بررسی دقیق نیاز دارد، چراکه ممکن است شرکتی تصمیم بگیرد اختراع خود را در قالب فرمول مولکولی یا حالت کریستالی خاص یا هر دو حالت را انتخاب یا ثبت کند. در این فرض، از آنجایی که یک شرکت می‌تواند بازه حمایت از انحصار حق اختراع شکل اولیه خود را به شکل پلی‌مرف نیز تسری دهد، بعضی از شرکت‌هایی که با امتیاز ویژه در ثبت شکل پلی‌مرف محصول خود آشنا بوده‌اند، با ثبت حق اختراع یک پلی‌مرف بعد از ثبت حق اختراع شکل اولیه دارو، از پلی‌مرفیسم به نفع خود استفاده کرده‌اند، چراکه پلی‌مرف‌های ثبت حق اختراع نشده می‌تواند به طور مستقل نیز حق اختراعشان مورد ثبت قرار بگیرد. اگر رقیب یک شرکت تولید کننده شکل اولیه محصول دارویی، کشف کند که پلی‌مرف ثبت نشده‌ای از شکل اولیه آن دارو وجود دارد که برای تولید به اندازه داروی اولیه آسان و مؤثر می‌باشد، این فرض قابل بررسی است، چون شکل پلی‌مرف یک دارو محصولی است که ثبت مستقل آن، از حق اختراع مبدع (شکل اولیه) تخلف نخواهد کرد. بنابراین تحقیق‌های مقدماتی برای کشف پلی‌مرف یک دارو و خواص آن ضروری است (۷) و پس از کشف شکل پلی‌مرف یک دارو، دانشمندان و حقوقدانان باید با هم در جهت حمایت از حق اختراع محصول و بازه زمانی انحصاری آن همکاری کنند و

روش‌هایی را برای به حداکثر رساندن حمایت نظام حقوقی از آن ایجاد کنند، البته گسترش چنین روش‌هایی باید قبل از انقضا حق اختراع شکل اولیه دارو صورت بگیرد تا رقبا بازار را از محصولات ژنریک پر نکنند (۷).

۲-۱-۲- اهمیت حمایت از داروهای پلی‌مرف با توجه به گستردگی و شیوع دعاوی مطروحه در عرصه ثبت حق اختراع: برای پرداختن به مبانی حمایتی موافقان داروهای پلی‌مرف، بررسی مبحث «حق اختراع‌های ثانویه (Secondary Patents)» ضروری است، چراکه دعاوی حق اختراع ثانویه در صنعت داروسازی بسیار شایع بوده و به ما در فهم احکام اخیر دادگاه‌های مشغول به فعالیت در حوزه این دعاوی (به خصوص دادگاه‌های آمریکا) کمک می‌کند و این فهم برای کشورهای در حال توسعه‌ای که می‌خواهند محدودیت‌هایی برای حمایت از حق اختراع‌های ثانویه اعمال کنند، بسیار مهم است (۸).

به نظر می‌رسد حق اختراع‌های ثانویه ی مستقل (Independent Secondary Patents) بعد از حق اختراع اصلی، ثبت و منتشر شده و حتی با احتمال بیشتر وقتی که حق اختراع اولیه تصویب شد، کامل می‌شوند. سیاست‌ها و احکام دادگاه‌ها در مورد حق اختراع ثانویه، اثر بسیار زیادی بر روی صنعت دارو سازی دارند. حق اختراع‌های ثانویه طول مدت حمایت از حق اختراع اصلی مورد استفاده در صنعت داروسازی را به شکل ضمنی افزایش می‌دهند. شرکت‌های دارو سازی معتقدند تأثیر مبحث حق اختراع بر روی سرمایه‌گذاری آن‌ها به نسبت سایر انواع شرکت‌ها بسیار بیشتر است.

با نگاهی به جنبه اقتصاد حمایت می‌توان دریافت که تفاوت قیمت بین داروهای جدید با قیمت بالا و قیمت پایین داروهای کپی‌شده ژنریک (که بر اساس مهندسی معکوس از داروهای موجود، به دست آمده) به خاطر اثر حق اختراع بر صنعت دارو سازی است. از طرفی هنگامی که حق اختراع دارو منقضی می‌شود، رقابت بین ژنریک‌سازان می‌تواند قیمت‌ها را کاهش و دسترسی به داروها را افزایش دهد. به این شکل که ژنریک‌سازان طول مدت حمایت از حق اختراع را بر اساس «میزان قابل دسترس بودن حق اختراع اولیه» برنامه‌ریزی می‌کند و عموماً حق اختراع‌های ثانویه را نادیده می‌گیرند (۸).

از نظر میزان گستردگی دعاوی حق اختراع‌های ثانویه، گفته شده با این که حق اختراع‌های ثانویه معمولاً مورد انتقادند، ولی با این حال تاکنون کم‌تر بررسی شده‌اند. این حق اختراع‌ها در

قالب دعاوی ثانویه بسیار معمول تر از دعاوی حق اختراع اصلی محصولات با ساختار جدید هستند. با این که همیشه به نظر می آید یک ساختار دارویی جدید با حق اختراع محصول دارویی در ثبت همراه می شود، اما آمار نشان داده که ترکیب دارویی جدید اغلب با حق اختراع فرمولاسیون (در ۸۱٪ موارد) یا حق اختراع روش درمان یا استفاده از دارو (در ۸۳٪ موارد) همراه است که بیشتر از حق اختراع محصول شیمیایی/ دارویی است. دعاوی حق اختراع هایی که شکل جدید مواد شناخته شده (دعاوی PIPES) را پوشش می دهند، هم بسیار معمول و در ۵۱٪ دعاوی داروها وجود دارند.

حق اختراع های مستقل ثانویه مؤخر از حق اختراع های اولیه به وجود می آیند و به طور میانگین مدت زمان جدیدی را به زمان حمایت از حق اختراع اولیه دارو اضافه می کنند. برای داروهایی که محصول شیمیایی آنها ثبت اختراع شده، حق اختراع های ثانویه به طور میانگین ۴-۵ سال را به زمان حق اختراع اولیه اضافه می کنند. داروهایی که محصول شیمیایی آنها ثبت حق اختراع نشده، بیشتر به حق اختراع های ثانویه برای انحصار متکی هستند و در اینجا، حق اختراع های ثانویه به طور میانگین ۹-۱۱ سال را به مدت حمایت از حق اختراع فراتر از بازه انحصاری استاندارد اضافه می کنند (۸).

۲-۲- مبانی مخالفان حمایت از ابداعات پلی مرف به طور خاص: از آنجایی که اکثر کشورهای حمایت کننده از ابداعات پلی مرف، توسعه یافته هستند، برای بررسی ادله مخالفان حمایت از پلی مرف ها به شماری از مهم ترین ادله حقوق دانان و محققان دارویی کشورهای در حال توسعه (مصاحبه با دکتر عباس کبریایی زاده، مدیر گروه اقتصاد و مدیریت دارو دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران، ۱۳۹۶/۱۰/۵) اشاره می شود:

۱-۲-۲- عدم سازگاری حمایت از ابداعات پلی مرف با مقاصد اقتصادی کشورهای در حال توسعه: با این که داروهای پلی مرف بر اساس ماهیت خود دارای ویژگی های اختراع هستند، اما وقتی به پیامدهای حمایت از داروهای پلی مرف توجه شود، دیده می شود که در حال حاضر کشورهای توسعه یافته تولیدکنندگان اصلی داروهای پلی مرف هستند و کشورهای در حال توسعه ای که مصرف کننده هستند، اگر نظام خود را به شیوه حمایتی تغییر دهند، غیر قابل قبول است، چراکه در اصل با مقاصد اقتصادی آنان سازگار نیست و حتی در کشوری مانند هند که در سال ۲۰۰۵ نظام خود را به حمایتی تغییر داده مشاهده می شود که این حمایت تنها در

خصوص نوع خاصی از داروها برای بیماران ژنتیکال هست و این بازه حمایتی به طور مطلق تمامی داروها را دربر نمی‌گیرد، چراکه با منافع اقتصادی این کشور همخوانی ندارد. با مراجعه به موافقت‌نامه تریپس که از ابهام در بیان برخی از واژه‌ها استفاده کرده یک مصرف‌کننده باید آن را به نفع خود تفسیر کند، چراکه به نظر می‌آید این موافقت‌نامه عمداً این واژگان را به طور مبهم به کار برده تا کشورهای در حال توسعه را هم تحت پوشش حمایتی خود قرار دهد. با نگاه سخت‌گیرانه برای ورود مخترع داروی پلی‌مرف به قلمرو حمایتی در کشورهای در حال توسعه، با تفسیر مضیق مخصصه «جدیدبودن» اختراع، بدون خروج از مفاد موافقت‌نامه، این دارو قابل ثبت نیست و این پیامد در کشورهای در حال توسعه قابل توجیه است، چراکه این عدم حمایت در راستای سیاست اقتصادی این کشورها می‌باشد. در بیان دقیق‌تر در صورت حمایت از یک داروی پلی‌مرف چندین گروه متأثر می‌شوند: تولیدکننده اصلی دارو، ژنریک سازان، دولت و واسطه‌گران و از همه مهم‌تر مصرف‌کننده. در یک کشور در حال توسعه‌ای که نظام، حامی تولیدکننده داروی پلی‌مرف باشد، تنها مبدع دارویی از این حمایت بهره می‌برد و بقیه گروه‌ها متضرر می‌شوند، پس این نسبت ۳ به ۱ بیان می‌کند که باید نظام کشورهای در حال توسعه در قالب عدم حمایت باشد.

۲-۲-۲- نامشخص‌بودن پیامد حمایت از داروهای پلی‌مرف به دلیل عدم وجود دانش فنی: پیامدهای حمایت از داروهای پلی‌مرف با توجه به هزینه‌های اقتصادی تحمیل شده، معلوم و معین نیست، زیرا در اختیاربودن دانش فنی تولید داروهای پلی‌مرف در شرکت‌های داخلی کشورهای در حال توسعه تا بتوانند آن محصولات را تولید کنند، مبهم است. مثال بارز چنین حمایتی بدون توجه به ظرفیت‌های موجود، موافقت‌نامه تریپس است که تولید بدون اجازه برخی داروهای حیاتی را برای برخی کشورهای در حال توسعه آزاد نمود، اما عملاً این تجویز در این کشورها به علت نبود فناوری کاربردی نداشته است.

۲-۲-۳- ایجاد فشار اقتصادی بالا بر مصرف‌کننده: با این‌که موافقان حمایت به ادله موافقان حمایت از ابداعات دارویی در خصوص احتمال تقلبی‌بودن داروی تولید شرکت ژنریک‌ساز استناد کرده‌اند، ولی باید توجه داشت که در مقایسه قیمت داروی تولیدکننده اصلی و قیمت داروی ژنریک، هزینه احتمالی عوارض ناشی از داروی تقلبی باز هم از قیمت داروی تولیدکننده اصلی کم‌تر است و این فشار را بر دوش مصرف‌کننده بیشتر می‌کند و پرداخت قیمت داروی

ژنریک و هزینه‌های متعاقب آن به نفع او است، به اضافه این که وقتی درصد بسیار بالایی از داروهای موجود در بازار، ژنریک‌ساز هستند، تضمین تقلبی بودن همه آن‌ها برای تغییر نوع نظام، درست به نظر نمی‌آید.

۳-۲- نظر برتر: با توجه به استدلال‌های فوق به نظر می‌رسد که پیروی از ادله موافقان حمایت از ابداعات پلی‌مرف در قالب اختراع توجیهات بیشتری داشته باشد، چراکه علاوه بر محکم‌تر بودن ادله گروه فوق، به ایرادات مخالفان نیز می‌توان به ترتیب زیر پاسخ داد:

- اولاً پیش‌فرض گرفتن مصرف‌کننده بودن کشورهای در حال توسعه موجب القای نوعی باور منفی به جریان تولید علمی موجود است، چراکه با گسترش فناوری و دسترسی همگانی به اطلاعات، محققان این کشورها در حال پیشرفت هستند و درصددند تا این انحصار را از بین ببرند؛ ثانیاً آمارهای موجود در سالنامه دارویی ایران به عنوان کشور در حال توسعه نشان می‌دهد که مردم به عنوان مصرف‌کنندگان نهایی دارو، در بین داروهای ژنریک ساز داخل و خارجی در اغلب موارد به سراغ دارویی با کیفیت بهتر و نه لزوماً با بهای پایین‌تر می‌روند. مثال رایج در جوامع داروسازی، درصد فروش داروی زاناکس تولید خارج با قیمتی مثلاً ۱۴۰ هزار تومان در مقایسه با فروش نسخه تولید ایران با قیمت ۵ هزار تومانی آن است که نشان می‌دهد مردم برای دارو با کیفیت خوب، پول پرداخت می‌کنند. به علاوه این که شرکت‌هایی که تاکنون در قالب تولیدکننده ژنریک به تولید و عرضه دارومی پرداختند، می‌توانند در نظام حمایتی در قالب شرکت‌های تحت لیسانس تولیدکننده اصلی دارو با تدابیر مشخص قانونگذار در این زمینه به فعالیت خود در عرضه و تکثیر فرآورده‌های دارویی ادامه دهند.

- در حال حاضر در برخی کشورهای در حال توسعه با نظام عدم حمایت هم تولید داروی پلی‌مرف صورت می‌گیرد، پس با تغییر نظام آنان به حمایتی، به طریق اولی رشد تولید سرعت خواهد گرفت، چون محققان که در نظام عدم حمایت به تولید داروی پلی‌مرف پرداخته و تبعات و هزینه‌های کشف خود را متحمل شده، در نظام حمایتی با انگیزه‌ای بیشتر به تولید خواهد پرداخت.

- وقتی مردم به عنوان مصرف‌کنندگان دارو آن را از تولیدکننده اصلی دریافت کنند همیشه امکان مراجعه برای انعکاس میزان تأثیر یا عدم تأثیرپذیری‌شان از دارو برای آنان وجود دارد، در حالی که این امکان مراجعه در مقوله ژنریک‌سازی (آن هم بدون هیچ گونه مجوز یا نظارت از

جانب تولیدکننده اصلی) منتفی است. به علاوه این که در مبحث عوارض جانبی دارو، با مصرف هر دارویی این امکان وجود دارد که آن دارو علاوه بر قابلیت درمانی مورد نظر، ضرر هم داشته باشد. این مبحث در کشور آمریکا به عنوان یکی از تولیدکنندگان اصلی دارو، بعد از تلفات تصادفات رانندگی دومین جایگاه را دارا هست که در بین آن‌ها بیشترین میزان به عوارض ناشی از آنتی‌بیوتیک‌ها تعلق دارد (۹). این نشان می‌دهد حتی در مورد داروهایی که در یک نظام حمایتی از تولیدکننده اصلی به دست مشتری می‌رسد هم احتمال ورود ضرر و آسیب به مصرف‌کننده هست، پس باز هم به طریق اولی داروی ژنریکی که از شرکت غیر اصل با درصدی از احتمال عوارض جانبی (مثل همه داروها) به علاوه درصدی از احتمال عوارض ناشی از تقلب (مختص داروی ژنریک‌ساز بدون نظارت تولیدکننده اصلی) به مصرف‌کننده عرضه می‌شود، احتمال آسیب‌دیدگی او را در این فرایند بیشتر خواهد نمود.

فصل دوم: جایگاه موضوع در حقوق آمریکا و ایران

پس از این که به مفاهیم و مبانی موضوع مورد مطالعه پرداخته شد، جایگاه حمایتی آن در حقوق آمریکا و ایران بررسی می‌شود:

۱- حقوق آمریکا

۱-۱ قانون: رویه قانونگذاری آمریکا در برابر داروهای ژنریک و پلی‌مرف چیست؟ در مورد داروهای ژنریک، قانونی خاص (The Hatch-Waxman Act 1984) به این سؤال پاسخ داده است. این قانون، که قانون غذا، دارو و لوازم آرایشی و بهداشتی را اصلاح کرد، بیان می‌کند: «یک سری مقرردهنده برای ایجاد تعادل و توازن بین انگیزه شرکت‌های دارویی پژوهش محور برای ادامه نوآوری و اختراع کردن همراه با ایجاد فرصت ورود به بازار برای تولیدکنندگان ژنریک، طراحی شده است» (۳). در مورد داروهای پلی‌مرف، ابتدائاً گفته می‌شود که حق اختراع‌های ثانویه به طور عام، حدود ۴-۶ سال را به بازه حمایتی از حق اختراع اولیه اضافه می‌کنند (۱۰). به نظر می‌رسد این فرض در حالتی است که مبدع داروی اولیه و ثانویه یک شخص بوده و مسأله مطروحه در این فرض به میزان اثرگذاری ثبت شکل ثانویه موضوع اختراع بر روی بازه حمایتی شکل اولیه محدود می‌شود، اما در مورد فرضی که مبدع شکل اولیه دارو با مبدع شکل پلی‌مرف آن متفاوت است، می‌توان از ماده ۱۰۲ قانون اداره ثبت علائم آمریکا

استفاده نمود که بیان می‌کند: «اگر تفاوت بین اختراع مورد ادعا و اثر اولیه، به نحوی باشد که اختراع مورد ادعا، به طور کلی قبل از تاریخ مؤثر برای ثبت آن، برای فردی که مهارت معمول در آن حرفه مربوط به اختراع دارد آشکار نشده و عیناً آن را شناسایی نکرده باشد: آن اختراع غیر بدیهی است.» پس در مورد تمام ویژگی‌های مورد نیاز یک اختراع، افشانشدن موجب می‌شود یک اختراع مشمول قوانین حمایتی قرار بگیرد. علاوه بر این، در طبقه‌بندی ارائه‌شده از انواع اختراعات قابل بررسی برای ثبت و حمایت، پلی‌مرف‌ها در قالب «موضوعاتی که بالقوه در لیست حمایتی قرار می‌گیرند» یاد شده‌اند که در مورد پلی‌مرف‌ها سه مسأله وجود دارد: اولاً باید در صنعت و بسته‌بندی تحت نظارت باشد و روش‌های خاصی برای تولید آنان مورد نیاز است؛ ثانیاً مشخصات آن باید هنگامی که یک پلی‌مرف به اداره غذا و دارو ارسال می‌شود، مورد آزمایش قرار بگیرد؛ ثالثاً در مورد اثرگذاری، مشخصه تعادل زیستی ممکن است نشان دهد که آن پلی‌مرف با محصول اولیه قابل جایگزینی است، یعنی گام مبتکرانه وجود ندارد و قابل ثبت نیست (۱۱).

۲-۱- رویه قضایی آمریکا: در رویه قضایی آمریکا شاهد پرونده‌های متعددی (۱۲) در زمینه داروهای پلی‌مرف (نظیر دعوای شرکت گلاسکو علیه شرکت نووفارم (۱۳) هستیم که پرداختن به آن‌ها در این مقال نمی‌گنجد لذا به ذکر یک نمونه اخیر اکتفا می‌شود که در آن، با پیش‌فرض گرفتن قابل ثبت بودن دارو پلی‌مرف، کار از اثبات ویژگی «جدید» بودن آن فراتر رفته و بر مبنای ثبت این دارو، دعوای جدیدتر و به مراتب پیچیده‌تری مطرح گردیده است: در دعوای شرکت بریستول علیه آزمایشگاه زنیت بر سر دو پلی‌مرف داروی سفادروکسیل (Cefadroxil) شرکت بریستول ادعا می‌کند با تحقیقات میکروسکوپی و عکس‌برداری اشعه ایکس از بدن انسان به این نتیجه رسیده که داروی آزمایشگاه زنیت وقتی وارد بدن انسان می‌شود، قبل از این‌که حالت محلول در آب به خود بگیرد، به شکل پلی‌مرف داروی شرکت خود، تغییر حالت داده، بنابراین در اصل نوآوری صورت نگرفته و حق اختراع داروی آزمایشگاه زنیت باید نقض گردد. در اثبات ادعای خود هم با اشاره به عکس آرایش مولکولی بر اساس اشعه ایکس بازتابیده‌شده به ساختار این دارو در بدن انسان را نشان می‌دهد که همانند داروی خود، دارای ۳۷ قله (Peak) در آرایش کریستالی خود می‌باشد. دادگاه ایالتی در مرحله بدوی به نفع شرکت بریستول حکم می‌دهد، اما دادگاه فدرال در مرحله تجدید نظر این حکم را نقض می‌کند

و در تأیید ثبت اختراع آزمایشگاه زنیت، ۲ دلیل برای رد ادعای شرکت بریستول می‌آورد: اولاً مقایسه محصول آزمایشگاه زنیت با محصول شرکت بریستول درست نیست و این دو محصول در شرایط آزمایشگاهی، فرآورده‌هایی با خواص کاملاً جدا و متفاوت هستند؛ ثانیاً شرکت بریستول در دعوی خود فقط به ۳۷ قله اشاره می‌کند و به سایر نتایجی که بر اساس تحقیقات میکروسکوپی و پرتو افشانی (PXR) به دست آمده استناد نمی‌کند، به علاوه این که در آرایش ساختاری پلی‌مرف ساخته شرکت بریستول ۳۷ قله وجود دارد، ولی در آرایش کریستالی محصول آزمایشگاه زنیت با تحقیقات دادگاه ۲۲ قله وجود دارد که این نمی‌تواند ثابت کند که تغییری که در بدن انسان می‌دهد، موجب نقض حقوق مربوط به حق اختراع شرکت بریستول است (۱۳).

۲- حقوق ایران

در حقوق ایران، در کنار این که شاهد رویه قضایی خاصی در زمینه این داروها نیستیم، مقررات خاصی هم به داروهای پلی‌مرف اختصاص نیافته است، ولی از روح حاکم بر مواد «قانون ثبت اختراعات، طرح‌های صنعتی و علائم تجاری مصوب ۱۳۸۶» می‌توان به قابلیت ثبت حقوقی این دارو به عنوان اختراع پی برد. توضیح آنکه مطابق ماده ۱ این قانون: «اختراع نتیجه فکر فرد یا افراد است که برای اولین بار فراینده یا فرآورده‌ای خاص را ارائه می‌کند و مشکلی را در یک حرفه، فن، فناوری، صنعت و مانند این‌ها حل می‌نماید.» بنابراین تعریف می‌توان ابداعات دارویی به طور عام و ابداعات پلی‌مرف به طور خاص را مشمول تعریف اختراع مشمول حمایت این قانون دانست. در ماده ۲ قانونگذار بیان می‌کند: «اختراعی قابل ثبت است که حاوی ابتکار جدید و دارای کاربرد صنعتی باشد...». این کاربرد صنعتی که در حقوق مالکیت فکری از آن به رفع نیاز تعبیر شده، در داروها در قالب تأمین حق سلامت و حق دسترسی به داروها برای رفع بیماری است. همچنین ماده ۴ قانون موارد خارج از حیطه اختراع را برشمرده است که هیچ یک از آن‌ها شامل داروهای پلی‌مرف نمی‌شود و استثناً را باید تفسیر مضیق نمود، ضمن آنکه بند «ج» این ماده که با حوزه سلامت و بهداشت ارتباط دارد (یعنی روش‌های تشخیص و معالجه بیماری‌های انسان یا حیوان) نیز ناظر به شیوه تشخیص بیماری و روش درمان است نه داروهای پلی‌مرف که حاصل تلاش بشر بوده و یک روش صرف درمان به شمار نمی‌آید.

علاوه بر قانون فوق، الحاق ایران به تعدادی از اسناد و کنوانسیون‌های حمایتی از ابداعات دارویی نظیر مفاد کنوانسیون ثبت اختراع اوراسیا در حمایت از ابداعات دارویی بیانگر اراده قانونگذار به حمایت از ابداعات دارویی به طور کلی بوده است (۱۴).

نتیجه‌گیری

با وجود این‌که بحث ابداعات دارویی در قانون ایران نیامده، ولی رویکرد رویه قضایی در زمینه‌های مرتبط بیانگر آن است که ابداعات دارویی به عنوان اثری قابل حمایت و ثبت در نظام حقوقی ما پذیرفته شده و اقبال دکتترین در سال‌های اخیر به طرح و بررسی این مهم از زوایای مختلف، بیانگر روزافزون شدن اهمیت و جایگاه آن است. از طرف دیگر، با مطرح شدن گرایش «حقوق پزشکی» به عنوان نقطه اشتراک و وصال علوم پزشکی و حقوق برای بررسی مباحث مشترک به طور تخصصی: مباحث عمده این علم به طور پیش‌فرض باید مورد حمایت حقوق و به طور اثبات‌شده‌ای قابل حمایت از جانب نظام حقوقی قرار بگیرد تا بتوان در این علم به سمت دغدغه‌مندی‌ها و مسائل اصلی حرکت کرد، وگرنه سیر به سمت مسائل جدیدی که مبتلا به هر دو جامعه پزشکی و حقوقی است، دشوار خواهد بود. با این پیش‌فرض، باید در قانون کنونی به عنوان مهم‌ترین منبع حقوق نوشته، اصلاحاتی ایجاد و با توجه به نظریه دکتترین و آرا محاکم، ابداعات دارویی هم در کنار آثار علمی و فنی و هنری و ادبی به عنوان موضوعی مورد حمایت در قانون صراحتاً ذکر شود تا احراز مورد حمایت بودن آنان، دیگر به بررسی آرای پراکنده و نظرات معدود و انگشت‌شمار دکتترین نیاز نداشته باشد و متن صریح قانون، این امکان را برای علاقمندان به پژوهش در این زمینه ایجاد کند که تنها با استناد به قانون، از پرداختن به سایر منابع بی‌نیاز شوند. با این توضیحات ماده پیشنهادی در قانون ثبت اختراعات بدین شرح است «اختراعی قابل ثبت است که در حرفه، صنعت، فن و علم نشأت گرفته شده، نیازی را رفع کند و نسبت به آثار موجود، از مشخصه جدید بودن برخوردار باشد که این ویژگی هم در آثار کاملاً جدید و ابداعی موجود است و هم در آثار تکامل‌یافته محصولات موجود با این شرط که کارکرد اصلی آن آثار ابداعی به میزانی متفاوت باشد که بتوان در بازار بین آن دو تمایز ایجاد نمود. این قاعده در تمامی ابداعات در تمام عرصه‌های مختلف دانش از جمله علوم مهندسی، پزشکی، فنی و داروسازی مجری است.»

و اما در مورد ابداعات پلی مرف، می توان نتیجه گرفت که با وجود ابعاد مختلف اقتصادی، علمی و... که حمایت از ابداعات پلی مرف به دنبال دارد، پیروی از اصل کلی حمایت از آثار مالکان فکری باید سرلوحه نظام حمایتی قرار گرفته شود. در اینجا برای پیامدهایی که ممکن است که این حمایت در سایر ابعاد به دنبال داشته باشد، پیشنهادهایی در دو دسته کوتاه مدت و بلندمدت ارائه می شود: در خصوص پیشنهادات کوتاه مدت می توان گفت که با تغییر نظام از عدم حمایت به حمایتی باید تمامی داروهایی که تاکنون در قالب ژنریک در سطح جامعه توزیع شده را در صورت درخواست مبدع وارد نظام حمایتی نمود، بازه زمانی اجرای حقوق انحصاری را در خصوص آن جاری و محصولات در سطح داخلی را در زیر نظر مبدع اصلی توزیع و تولید نمود. این موارد که از ملزومات اولیه حمایت هستند، موجب می شوند که ارزش اقتصادی محصولات پلی مرف که در حال حاضر با قیمت های مصوب و نزدیک به هم در سطح داخلی در حال مبادله هستند، با افزایش چشم گیر در نرخ قیمت مواجه شوند، در حالی که در نظام اقتصادی، تغییری در افزایش توانمندی مردم در تهیه این داروها رخ نداده که موجب تضمین قدرت خرید آنان شود. بنابراین با این که نیاز مردم به دارو ثابت است، ولی توانمندی آنان در تهیه دارو کاهش می یابد، پس این نظام حمایتی موجب نفع رسیدن به عده کمی از مردم در قالب مبدعان دارو، ولی موجب ضرر به بخش زیادی از مردم که مصرف کنندگان دارو هستند، می شود. این افزایش قیمت، گریزناپذیر است، چون باید فرقی میان دارویی که زیر نظر تولید کننده و مبدع اصلی تولید شده با دارویی که ژنریک سازان آن را تولید و دلالان آن را توزیع می کنند، باشد. در مورد اول، در باب طریقه تولید، توزیع، مصرف دارو و حتی بحث «عوارض جانبی»، مصرف کنندگان از نظر مبدع اصلی که بیشتر از هر فرد دیگری بر جزئیات محصولات ابداعی خود تسلط دارد، پیروی می کنند، در حالی که در نظام عدم حمایت، علاوه بر عدم تسلط بر نکات گفته شده، احتمال تقلبی بودن داروهای ژنریک هم هست. نکته اینجاست که وقتی یک دولت (در معنای عام) تصمیم می گیرد که نظام خود را به دلیل پیروی از اصول ابتدایی مالکیت فکری و برای پیوستن به جرگه کشورهای حامی ابداعات و همچنین برای کسب اعتماد سایر نظام های حمایتی و برقراری تبادلات میان نظام ها و بالتبع مشمول حمایت شدن ابداعات داخلی خود به نظام حمایتی تغییر می دهد. در بین کسانی که از این تغییر، تأثیر می پذیرند، «مردم» به عنوان مصرف کننده نهایی باید کمترین ضرر و فشار را از این تغییر متحمل شوند و دولتی که

تصمیم گرفته به دلیل مزایای ذکر شده تغییر رویه دهد، باید خود هزینه این تغییر را بدهد. به این شکل که اولاً اگر تاکنون در قالب نظام عدم حمایتی، عده‌ای از اشخاص چه حقیقی چه حقوقی در پوشش توزیع‌کنندگان و دلالتان از این عدم حمایت نفع کلانی می‌بردند، اکنون با تغییر نظام همین افراد باید برای ادامه حضور و فعالیت خود در عرصه دارویی هزینه این تغییر نظام را بدهند، آن هم در قالب‌های متفاوتی از جمله تحت لیسانس سرمایه‌گذاران خارجی یا حتی شرکت‌های بزرگ مبدع دارویی قرارگرفتن یا حتی با خریدن حق اختراع مبدع دارویی که می‌خواهد اختراع خود را در این نظام ثبت کند، بدین شکل در بلندمدت هم با سرمایه‌گذاری بخش خصوصی و حتی صدور سهام به مردم این هزینه را برای تأمین سلامتی خودشان به دست آورد؛ ثانیاً با تغییر نظام به حمایتی و کسب اعتماد سایر کشورهای فعال دارویی می‌توان درخواست سرمایه‌گذاری شرکت‌های دارویی را کرد که در این حالت، با افزایش عرضه داروها به دلیل کثرت حضور فعالان در عرصه دارو به تقاضاهای مصرف‌کنندگان پاسخ داده می‌شود و قیمت‌ها تعدیل شده و بازار دارو از رکود و انحصار فعالیت درمی‌آید.

References

1. Lee A, Deniz E, Allan M. Crystal Polymorphism in Chemical Process Development. Annual review of chemical and bio molecular Engineering 2011; 2: 259-280.
2. Yu LX, Furness MS, Raw A, Woodland Outlaw KP, Nashed NE, Ramos E, et al. Scientific Considerations of Pharmaceutical Solid Polymorphism in Abbreviated New Drug Applications. Pharm Res 2003; 20(4): 531-536.
3. Censi R, Piera Di M. Polymorph Impact on the Bioavailability and Stability of Poorly Soluble Drugs. Molecules (Basel, Switzerland) 2015; 20(10): 18759-18776.
4. Sadeghi M. Protection of Pharmaceutical Innovations and Accession to WTO. Tehran: Mizan; 2008. [Persian]
5. Eureka SE. Hatch-Waxman Reform and Accelerated Market Entry of Generic Drugs: Is Faster Necessarily Better? Duke Law & Technology Review 2003; 2(1): 1-14.
6. Herper MA. The Cost Of Developing Drugs Is Insane. That Paper That Says Otherwise Is Insanely Bad; 2017. Available at: <http://www.forbes.com>.
7. Gupta H, Kumar S, Roy SK, Gaud RS. Patent protection strategies. J Pharm Bioallied Sci 2010; 2(1): 2-7.
8. Kapczynski A, Park C, Sampat B. Polymorphs and Prodrugs and Salts: An Empirical Analysis of "Secondary" Pharmaceutical Patents. PLoS One 2012; 7(12): e49470.
9. Weiss AJ, Elixhauser A, Bae J, Encinosa W. Origin of Adverse Drug Events in U.S. Hospitals, 2011: HCUP Statistical Brief. 2013. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. Available at: <http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb158.pdf>.
10. DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG. The price of innovation: new estimates of drug development costs. J health Econ 2003; 22(2): 151-185.
11. Winkler A, Weingarten D, Cyr S. Requirements, Benefits, Possible Consequences of Listing Patents in FDA's Orange Book. BNA's Pharmaceutical Law & Industry Report; 2018. Available at: <http://www.finnegan.com/en/insights/articles/requirements-benefits-and-possible-consequences-of-listing-patents-in-fdas-orange-book.html>.

12. Haitao LI, Kiang YH, Jona J. Multiple approaches to pharmaceutical polymorphism investigation -- a case study. *Eur J Pharm Sci* 2009; 38(5): 426-432.
13. Sodikoff B, Masar M, Garrett C. What Form Is It? Lessons from 13 Polymorph Pharmaceutical Cases. *Pharmaceutical Law & Industry Report* 2015; 1-9.
14. Abbasi M, Khakpoor M, Foroghi M. Legal Protection of Pharmaceutical Innovations in International Documents and Conventions. *Medical Law Journal* 2012; 6(23): 13-43. [Persian]