



The Iranian Association of
Medical Law



The Bioethics and Health
Law Institute

A Comparative Analysis on the Assessment of Novelty and Inventive Step of New Forms or Derivatives of Known Substance or Drugs, Case Study: Enantiomers and Active Metabolites

Ali Reza Jabbari¹, Mohammad Reza Parvin^{2*}

1. Department of Intellectual Property Law, Faculty of Law, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran.

2. Department of Microbial Biotechnology, Agricultural Biotechnology Research Institute of Iran (ABRII), Agricultural Research, Education and Extension Organization (AREEO), Karaj, Iran.

ABSTRACT

Background and Aim: Patentability of salts, esters, ethers, polymorphs, metabolites, pure form, particle size, isomers, mixtures of isomers, complexes, combinations and new derivatives of known substance as examples of second-generation pharmaceutical innovation developed from the prior art or basic innovations, have been the subject of fierce legislative, judicial and academic debates. The present paper aims to examine novelty and inventive step requirements of enantiomers and active metabolites as two important examples of new forms or derivatives of known substance or drug in the United States, the European Union, India and Iran.

Method: The research method is Analytical-Comparative. It has been prepared and compiled by library method using note-taking techniques.

Ethical Considerations: In this research, the authenticity of the texts, honesty and fidelity have been observed.

Results: The United States and the European courts assess the novelty and inventive step of an isolated enantiomer based on several factors such as prior disclosure of the racemic mixture, known stereochemical effects in the prior art, the degree of difficulty in separation of enantiomers and secondary considerations. However, in contrast to the enantiomers, disclosure of prodrug in the prior art destroys novelty of active metabolites. In India, the mere enhancement of the known efficacy is sufficient for patenting new forms or derivatives such as enantiomers and active metabolites.

Conclusion: Considering the challenges we discussed, the silence of the Iranian Patent, Industrial Design and Trademark Law of 2007 and the exclusivity of Article 4(2) of the new Industrial Property Protection Parliamentary Plan concerning the exclusion of the new use of known products or processes from patentability, could be resulted to obtain a patent for other examples of secondary pharmaceutical inventions, especially new forms or derivatives of known substances or drugs such as enantiomers, but the patentability of such inventions is still needed to address serious and interdisciplinary considerations in the legislative field.

Keywords: Enantiomers; Active Metabolites; Derivatives; Novelty; Inventive Step

Corresponding Author: Mohammad Reza Parvin; **Email:** mopr_upar2@yahoo.fr

Received: February 27, 2024; **Accepted:** July 25, 2024; **Published Online:** January 24, 2025

Please cite this article as:

Jabbari AR, Parvin MR. A Comparative Analysis on the Assessment of Novelty and Inventive Step of New Forms or Derivatives of Known Substance or Drugs, Case Study: Enantiomers and Active Metabolites. Medical Law Journal. 2024; 18: e36.



انجمن علمی حقوق پزشکی ایران

مجله حقوق پزشکی

دوره هجدهم، ۱۴۰۳

Journal Homepage: <http://ijmedicallaw.ir>

انستیتو اخلاق پزشکی و حقوق سلامت

تحلیل تطبیقی چگونگی احراز شرط تازگی و گام ابتکاری در اشکال یا مشتقات جدید مواد یا داروهای شناخته شده، مطالعه موردی: انانتیومرها و متابولیت های فعال

علیرضا جباری^۱، محمدرضا پروین^{۲*}

۱. گروه حقوق مالکیت فکری، دانشکده حقوق، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران.

۲. بخش تحقیقات بیوتکنولوژی میکروبی، پژوهشگاه بیوتکنولوژی کشاورزی، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، کرج، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: نمکها، استرها، اترها، پلی مورفها، متابولیتها، شکل جداسازی شده، اندازه ذره، ایزومرها و ترکیب ایزومرها، کمپلکسها، ترکیبها و مشتقات جدید ماده شناخته شده مصادیقی از اختراعات دارویی ثانویه به شمار می آیند که بر پایه نوآوری های اولیه توسعه یافته اند و قابلیت ثبت آن ها بحث های قابل توجهی را در حوزه های تقنینی، قضایی و دانشگاهی به خود اختصاص داده است. هدف مقاله حاضر ارزیابی تطبیقی شروط تازگی و گام ابتکاری انانتیومرها و متابولیت های فعال به عنوان دو مصداق مهم از این اختراعات در آمریکا، اتحادیه اروپا، هند و ایران می باشد.

روش: این مقاله به صورت تحلیلی - تطبیقی می باشد که با روش کتابخانه ای و بهره گیری از ابزار فیش برداری تهیه و تدوین شده است.

ملاحظات اخلاقی: در تمام مراحل نگارش پژوهش حاضر، اصالت متون، صداقت و امانتداری رعایت شده است.

یافته ها: محاکم آمریکا و اتحادیه اروپا، تازگی و گام ابتکاری یک انانتیومر جداسازی شده را بر اساس عواملی نظیر افشای مخلوط راسمیک و یا شناخته بودن آثار استریو شیمی در دانش پیشین، میزان دشواری جداسازی انانتیومر و ملاحظات ثانویه مورد ارزیابی قرار می دهند. با این وجود، برخلاف انانتیومرها، صرف افشای پیش دارو در دانش پیشین را ایرادی در برابر شرط تازگی متابولیت های فعال به شمار می آورند. در مقابل، قانون هند قابلیت ثبت اشکال یا مشتقات جدید، نظیر انانتیومرها و متابولیت های فعال را منوط به ارتقای اثربخشی شناخته شده، کرده است.

نتیجه گیری: با توجه به چالش های مطروحه، اگرچه با سکوت قانون ثبت اختراعات، طرح های صنعتی و علائم تجاری سال ۱۳۸۶ و حصری بودن بند ۲ ماده ۴ قانون جدید مالکیت صنعتی در خصوص استثنای کاربرد جدید از محصولات یا فرآیندهای شناخته شده از حیطه اختراعات قابل ثبت، سایر مصادیق اختراعات دارویی ثانویه، از جمله اشکال یا مشتقات جدید ماده یا داروی شناخته شده نظیر انانتیومرها، اختراعاتی قابل ثبت به شمار می آیند، لیکن قابلیت ثبت و معیارها و ضوابط ارزیابی شروط تازگی و گام ابتکاری این مصادیق، نیاز به مذاقه جدی و میان رشته ای در حوزه تقنینی دارد.

واژگان کلیدی: انانتیومرها؛ متابولیت های فعال؛ مشتقات؛ تازگی؛ گام ابتکاری

نویسنده مسئول: محمدرضا پروین؛ پست الکترونیک: mopr_upar2@yahoo.fr

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۲/۰۸؛ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۵/۰۴؛ تاریخ انتشار: ۱۴۰۳/۱۱/۰۵

خواهشمند است این مقاله به روش زیر مورد استناد قرار گیرد:

Jabbari AR, Parvin MR. A Comparative Analysis on the Assessment of Novelty and Inventive Step of New Forms or Derivatives of Known Substance or Drugs, Case Study: Enantiomers and Active Metabolites. Medical Law Journal. 2024; 18: e36.

مقدمه

اختراعات ثانویه (Secondary Patents)، اختراعات نسل دوم (Second Generation Patents) یا اختراعات بهبودیافته (Improved Inventions)، به اختراعاتی اشاره دارد که بر پایه اختراعات اولیه (Primary Patents) یا اختراعات اصلی (Original Patents) توسعه می‌یابند، لذا اختراع اولیه، وجوداً بر اختراع ثانویه متقدم می‌باشند، به نحوی که عمده‌تاً اختراعات متعاقب موجودیتی تبعی و غیر مستقل داشته و بدون وجود متقدم اختراعات اولیه، وجود متأخر و متعاقب آن‌ها را نمی‌توان متصور شد. در حوزه دارویی، اختراعات ثانویه در برابر اختراعات اولیه یا اصلی که با عنوان ماهیت شیمیایی جدید (New Chemical Entity) نیز شناخته می‌شوند، قرار داشته (۱) و شامل ادعاهایی در رابطه با شکل جداسازی شده، اندازه ذره، کمپلکس‌ها، ترکیب‌ها، شکل یا مشتقات جدید ماده یا داروی شناخته شده، کاربرد درمانی جدید (۲)، دوزها (۳) و فرمولاسیون‌ها (۴-۵) می‌باشد که کشورهای عضو تریپس در حمایت از آن‌ها بر مبنای بند ۱ ماده ۲۷ این موافقت‌نامه و به ویژه انعطاف‌پذیری‌های آن، از آزادی عمل برخوردار هستند.

از میان مصادیق مختلف اختراعات ثانویه دارویی، مقاله حاضر بر شکل یا مشتقات جدید ماده یا داروهای شناخته شده متمرکز است که ممکن است شامل ادعاهایی نظیر ایزومرها، پلی‌مورف‌ها، انانتیومرها، نمک‌ها، اترها و استرها و متابولیت‌ها باشد، لیکن از آنجایی که به دلیل گستردگی موضوع، امکان بررسی تمام مصادیق پیش‌گفته وجود ندارد، انانتیومرها (Enantiomers)، به دلیل شباهت ساختاری با ماده شناخته شده و متابولیت‌های فعال (Active Metabolites)، به دلیل تفاوت ساختاری با ماده شناخته شده، از میان سایر مصادیق انتخاب و شیوه احراز شرط تازگی و گام ابتکاری آن‌ها مورد نقد و بررسی قرار می‌گیرد.

در خصوص اصطلاح مشتق (Derivative) نیز مقدماً لازم به ذکر است، اگرچه در اسناد بین‌المللی نظیر ماده ۱۴ کنوانسیون بین‌المللی تریاک سال ۱۹۱۲ لاهه (۶) و کنوانسیون ژنو سال ۱۹۳۱ در رابطه با محدودکردن تولید و تنظیم توزیع مواد

مخدر (۷) از این اصطلاح استفاده شده، لیکن تعریفی از آن ارائه نشده است (۸). در شیمی عالی نیز مشتق به ترکیب به دست‌آمده از مواد شناخته شده یا فرضی، از طریق یک واکنش شیمیایی که متضمن عناصر اساسی و ضروری ماده اصلی باشد، اطلاق می‌شود. در این تعریف منظور از وجود عناصر اساسی و ضروری، شباهت ساختاری مشتق با ماده اصلی است. (۹). بر این اساس، ماده مشتقی که از ماده دارویی دیگر مشتق شده باشد، نمی‌تواند در دامنه شمول تعریف مشتقات در عرصه دارویی قرار گیرد، زیرا طبق تعریف متفق‌القول ارائه شده در عرصه شیمی، مشتقات از ماده اصلی گرفته شده، نسل اول مشتقات به شمار رفته و دارای عناصر ماده اصلی هستند.

در اسناد و قوانین داخلی ایران و سایر کشورها نیز، ظاهراً به دلیل پیچیدگی فنی، تعریف قانونی و حقوقی متفاوتی از این اصطلاح وجود ندارد و در هر مورد، به تعریف اصطلاحی آن در علم شیمی استناد می‌شود. به عنوان نمونه، مقررات بهداشتی ایالت ورمونت آمریکا (۱۰) نیز در همین خصوص به تکرار تعریف رایج در علم شیمی بسنده کرده و مفهومی جدید از این اصطلاح ارائه نمی‌کند.

در مجموع، مزیت مشتقات جدید در قیاس با اختراع یا داروی اولیه را می‌توان ارتقای اثربخشی، کاهش یا حذف کامل عوارض جانبی، کاهش هزینه‌های درمانی، سهولت بیشتر در استفاده توسط بیماران و دستیابی جامعه به نسخه ایمن‌تر به شمار آورد که به طور مستقیم در حفظ زندگی، افزایش عمر یا بهبود کیفیت زندگی اثرگذار است (۱۱). برای نمونه، ممکن است یک ماهیت شیمیایی جدید با انطباق با شروط ماهوی ثبت اختراع با موفقیت به ثبت برسد، لیکن پس از عرضه محصول دارویی به بازار، به دلیل پایداری زیاد ساختار کریستالی و در نتیجه، قدرت حل‌شوندگی اندک در آب، پس از مصرف توسط بیماران، پوشش ژلاتینی دارو در بدن آن‌ها تجزیه شود، لیکن به دلیل عدم انحلال و در نتیجه، عدم ورود به فاز مایع و فرآیند پذیرنبودن دارو، اثربخشی لازم در بیماران بروز نکند (۱۲). در چنین وضعیتی مخترع یا اشخاص دیگر این مجال را خواهند داشت تا با تمسک به پلی‌مورفیسم (Polymorphism)، با شناسایی نحوه چیدمان واحدهای

است یا قرابت دارد، پرسشی است که پاسخ مناسب به آن نیازمند بررسی است، لذا در راستای پاسخ به پرسش‌های پیش‌گفته، در مقاله حاضر سعی شده تا در قسمت نخست نظام قانونی و رویه قضایی آمریکا و اتحادیه اروپا به عنوان تابعان رویکرد سنتی بررسی شود و سپس، رویکرد قانونی و رویه قضایی هند که از رویکرد افتراقی و خاص پیروی می‌کند، تبیین و تحلیل شود و نهایتاً رویکرد جمهوری اسلامی ایران در این رابطه مورد تدقین قرار گرفته و پیشنهادات و راهکارهایی در راستای اصلاح قوانین و مقررات فعلی ارائه شود.

ملاحظات اخلاقی

در پژوهش حاضر جنبه‌های اخلاقی مطالعه کتابخانه‌ای شامل اصالت متون، صداقت و امانتداری رعایت شده است.

روش

این مقاله به صورت تحلیلی - تطبیقی می‌باشد که با روش کتابخانه‌ای و بهره‌گیری از ابزار فیش‌برداری تهیه و تدوین شده است.

یافته‌ها

محاکم آمریکا و اتحادیه اروپا، تازگی و گام ابتکاری یک انانتیومر جداسازی‌شده را بر اساس عواملی نظیر افشای مخلوط راسمیک و یا شناخته‌بودن آثار استریو شیمی در دانش پیشین، میزان دشواری جداسازی انانتیومر و ملاحظات ثانویه مورد ارزیابی قرار می‌دهند. با این وجود، برخلاف انانتیومرها، صرف افشای پیش دارو در دانش پیشین را ایرادی در برابر شرط تازگی متابولیت‌های فعال به شمار می‌آورند. در مقابل، قانون هند قابلیت ثبت اشکال یا مشتقات جدید، نظیر انانتیومرها و متابولیت‌های فعال را منوط به ارتقای اثربخشی شناخته‌شده، کرده است. در ایران، با ملحوظ‌داشتن قانون ثبت علائم و اختراعات سال ۱۳۱۰ و قانون ثبت اختراعات، طرح‌های صنعتی و علائم تجاری سال ۱۳۸۶ می‌توان گفت

سازنده دارو در حالت کریستال و ایجاد دگرگونی در ساختار و آرایش اولیه آن، سرعت انحلال دارو، ورود به فاز مایع، پایداری ساختار شیمیایی و فرآیندپذیری دارو را بهبود بخشند.

با توجه به خلأ تحقیقاتی در این زمینه، مقاله حاضر با روش تحلیلی - تطبیقی بر آن است به این پرسش‌ها پاسخ دهد که قانونگذار ایران در قبال حمایت از مشتقات جدید ماده یا داروهای شناخته‌شده چه رویکردی دارد؟ تفاوت ساختار شیمیایی یا عدم تفاوت ساختار شیمیایی ماده یا مشتقات جدید در قیاس با ساختار شیمیایی ماده یا داروی شناخته‌شده چه تأثیری بر ارزیابی شرط تازگی و گام ابتکاری دارد؟ چه راهکاری برای حمایت از این دسته از اختراعات و شیوه ارزیابی شرط تازگی و گام ابتکاری آن‌ها وجود دارد؟

در این رابطه شایان ذکر است که کشورها در شیوه ارزیابی شرط تازگی و شرط گام ابتکاری از رویکرد واحدی تبعیت نمی‌کنند، به نحوی که در آمریکا و اتحادیه اروپا مقرره‌ای که به طور خاص، به موضوع اختراعات دارویی ثانویه مربوط باشد، وجود ندارد و موضوع اختراع‌پذیری این دسته از اختراعات بر اساس قواعد عام و سنتی سنجیده می‌شود، لیکن در خصوص احراز شرط تازگی و گام ابتکاری این دسته از اختراعات، رویه قضایی پویا بوده و دست به ایجاد و توسعه معیارها و ضوابط خاص زده و از این طریق کاستی‌های قانونی را برطرف نموده‌اند. در مقابل، قانونگذار کسورهای نظیر هند، با اتخاذ رویکرد افتراقی و خاص و بدون ورود به ارزیابی سنتی شرط تازگی و گام ابتکاری، با پیش‌بینی مقرره قانونی خاص، صرف احراز شرط «ارتقای اثربخشی و تفاوت قابل ملاحظه ویژگی‌های آن در قیاس با ماده شناخته‌شده» را برای قابلیت ثبت مشتقات جدید کافی دانسته و وجود چنین شرطی را به مثابه وجود شروط تازگی و گام ابتکاری تلقی نموده است. با عنایت به تفاوت رویکردها، کشورهای دسته نخست را می‌توان واجد «رویکرد سنتی» در مواجهه با موضوع تلقی کرده و هند را به عنوان نظامی که از رویکرد «افتراقی» تبعیت می‌کند، به شمار آورد، لیکن این موضوع که با توجه به سیاست تقنینی و قضایی کنونی، رویکرد ایران با کدام یک از رویکردها یکسان

شوند (۱۴-۱۳)، لذا چنانچه آینه‌ای بین مولکول‌های A و B قرار داده شود، ساختارهای دو مولکول به دلیل معکوس بودن، بر یکدیگر منطبق نخواهند بود و در نتیجه می‌توان گفت انانتیومر یکدیگر هستند. در مقابل، به دو مولکولی که با یکدیگر منطبق نبوده و تصویر آینه‌ای از یکدیگر نداشته باشند، دیاسترومر (Diastereomer) اطلاق می‌شود.

انانتیومرها به طور طبیعی از نظر نوری فعال هستند، به نحوی که هر یک از انانتیومرها به طور پیوسته نور قطبی شده (Polarized) را در جهت موافق و مخالف عقربه‌های ساعت به گردش درمی‌آورند و به این علت به انانتیومرها، ایزومرهای نوری (Optical Isomers) نیز اطلاق می‌شود. در مواردی که یک انانتیومر نور قطبی‌شده را در جهت عقربه‌های ساعت به گردش درآورد، به آن انانتیومر مثبت، راستگرد D، یا R اطلاق می‌شود و چنانچه نور قطبی‌شده برخلاف جهت عقربه‌های ساعت به گردش درآید، به آن انانتیومر منفی، چپگرد (Levorotatory)، L یا S گفته می‌شود. مخلوط مساوی از دو انانتیومر مثبت و منفی نیز مخلوط راسمیک (Racemic Mixture) یا راسمات (Racemate) نامیده می‌شود. مخلوط راسمیک از نظر نوری غیر فعال است، چراکه ویژگی چرخش نوری دو انانتیومر مثبت و منفی یکدیگر را خنثی می‌کنند.

در صنعت داروسازی، انانتیومرهای مثبت و منفی موجود در داروهای کایرال نیز خواص فیزیکی و شیمیایی مشابهی دارند و عملکردشان در تمام واکنش‌های فیزیکی و شیمیایی یکسان است، اما در کنش و واکنش با یک ترکیب فعال نوری، متفاوت عمل می‌کنند و به این دلیل، از نظر فعالیت‌های بیولوژیکی، متابولیسم، خواص فارماکودینامیکی (اثرات دارو بر بدن) و فارماکوکینتیکی (اثر و رفتار بدن بر روی دارو) قابلیت‌های بسیار متفاوتی دارند. برای نمونه، در ترکیب کتامین (Ketamine) انانتیومر S دارای ویژگی بیهوش‌کنندگی و انانتیومر R واجد ویژگی توهم‌زایی است (۱۵). علاوه بر این، بسیاری از داروها به صورت مخلوط راسمیک توسعه و به بازار عرضه می‌شوند، در حالی که تنها یکی از این انانتیومرها در بدن تأثیر دارویی دارد و انانتیومر دیگر نه تنها ویژگی درمانی

حکم صریحی در خصوص امکان ثبت یا استثنای اختراعات دارویی ثانویه از حیطه اختراعات قابل ثبت وجود ندارد و در قانون جدید مالکیت صنعتی نیز به طور ناقص صرفاً کاربرد درمانی جدید که یکی از مصادیق اختراعات دارویی ثانویه به شمار می‌آید، از حیطه اختراعات قابل ثبت استثنا شده و در خصوص سایر مصادیق، از جمله مشتقات جدید ماده یا داروی شناخته‌شده حکم صریحی وجود ندارد.

بحث

۱. رویکرد سنتی (آمریکا و اتحادیه اروپا): در قسمت حاضر، به ترتیب مفهوم و شیوه ارزیابی شرط تازگی و گام ابتکاری در خصوص انانتیومرها و متابولیت‌های فعال در اتحادیه اروپا و آمریکا مورد بررسی قرار می‌گیرد.

۱-۱. انانتیومرها: از آنجایی که بررسی شروط حقوقی یادشده در خصوص انانتیومرها الزاماً نیازمند شناخت فنی دقیق این نوع از مولکول‌ها جهت انطباق مفاهیم میان‌رشته‌ای در قالب نظام ثبت اختراع می‌باشد، در ابتدا مفهوم و جهات فنی آن‌ها مورد تبیین قرار می‌گیرد. به طور کلی، ایزومرهای فضایی (Stereoisomerism) نوع خاصی از انواع ایزومرها می‌باشند که صرفاً در نحوه قرارگرفتن اتم‌هایشان در فضا با یکدیگر اختلاف دارند، اما از نظر چگونگی اتصال اتم‌ها مشابه یکدیگر هستند. با توجه به این موضوع، مطالعه شکل سه‌بعدی مولکول‌ها، یا به عبارتی دیگر، روابط بین اتم‌ها در فضا، شیمی فضایی (Stereochemistry) نامیده می‌شود.

به ایزومرهای فضایی که تصویر آینه‌ای غیر انطباق‌پذیر و معکوس از همدیگر دارند، انانتیومر (Enantiomer) اطلاق می‌شود. به دیگر سخن، انانتیومرها مولکول‌هایی هستند که از هر نظر با یکدیگر شباهت دارند، لیکن به این دلیل که تصویر آینه‌ای معکوس یکدیگر هستند، غیر قابل انطباق بر یکدیگر می‌باشند. برای درک هرچه بهتر این تمایز می‌توان دو دست راست و چپ را در نظر گرفت، به نحوی که اگرچه هر دو دست با یکدیگر شباهت کامل دارند، لیکن به این دلیل که تصویر آینه‌ای یکدیگر می‌باشند نمی‌توانند بر روی هم منطبق

ندارد، بلکه در اغلب موارد دارای عوارض جانبی است و حتی در بعضی موارد، اثرات سمی دارد. بنابراین، اگر عمل جداسازی انانتیومرهای دارویی صورت گیرد، بیمار با مصرف دوز کمتری از دارو، تأثیر درمانی بیشتری احساس می‌کند و از طرفی، تحت تأثیر عوارض جانبی مربوط به انانتیومر دیگر، قرار نخواهد گرفت، لذا داروهای تک انانتیومری دارای مزایایی از قبیل کاهش توان بالقوه تعاملات پیچیده دارویی، مشخصات فارماکودینامیکی گزینشی بیشتر و دارای پیچیدگی کمتری بین غلظت پلاسما و اثر هستند (۱۶). به فرایند بسیار دشوار جداسازی انانتیومرها از یکدیگر، تفکیک کایرال (Chiral Resolution) اطلاق می‌شود. دشواربودن این فرایند به این دلیل است که اگرچه هر یک از انانتیومرها خواص شیمیایی یکسانی دارند، اما لزوماً واجد خواص دارویی یکسانی نیستند. علاوه بر این، خصوصیت‌های فیزیکی نظیر نقطه ذوب، نقطه جوش، انحلال‌پذیری و چگالی دو انانتیومر کاملاً شبیه هم است و به راحتی نمی‌توان آن‌ها را از یکدیگر جدا کرد، در نتیجه روش‌های جداسازی سنتی مانند تقطیر کسری (Fractional Distillation) یا کروماتوگرافی (Chromatography) ممکن است کارایی نداشته باشند (۱۷). شایان ذکر است که احراز خواص یک انانتیومر منوط به جداسازی انانتیومرها از یکدیگر و آزمایش هر کدام به صورت جداگانه می‌باشد.

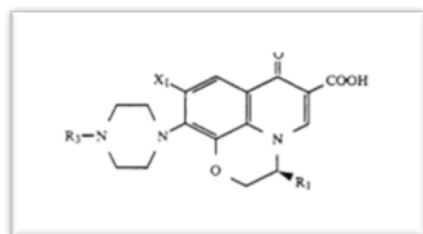
بنابراین، در صورتی که امکان جداسازی دو انانتیومر وجود داشته باشد، قابلیت ثبت اختراع انانتیومری که فعال است، به دلیل چالش‌هایی که در خصوص احراز شروط تازگی و گام ابتکاری وجود دارد، امری قابل بحث است که در ادامه به تفکیک مورد بررسی واقع می‌شود.

۱-۱-۱. شرط تازگی: در مواردی که مخلوط راسمیک در دانش پیشین افشا شده باشد، در صورت جداسازی و مورد ادعا قرارگرفتن یکی از انانتیومرها، با ملحوظداشتن این واقعیت که ساختار شیمیایی انانتیومر و مخلوط راسمیک یکسان می‌باشد، پرسش قابل طرح این است که آیا صرف افشای مخلوط راسمیک در دانش پیشین موجب زوال شرط تازگی انانتیومر جداسازی‌شده خواهد شد؟

در آمریکا این موضوع برای نخستین بار در پرونده موسوم به In re Williams (۱۸) مطرح شد و دادگاه اذعان داشت، اگرچه افشای مخلوط راسمیک ممکن است شرط گام ابتکاری را با چالش مواجه سازد، لیکن ایرادی در برابر شرط تازگی انانتیومر جداسازی‌شده به شمار نمی‌آید. علاوه بر این، سازمان غذا و داروی این کشور، انانتیومر جداسازی‌شده را علیرغم شباهت ساختاری با مخلوط راسمیک، فرآورده دارویی متفاوت اعلام نموده و اداره ثبت اختراع آمریکا نیز در پرونده‌ای (۱۹) که در سال ۲۰۱۰ میلادی مطرح شد، از این رویکرد تبعیت کرده است. با توجه به رأی که در سال ۲۰۱۸ در این رابطه صادر شده است (۲۰)، رویکرد پیش‌گفته تاکنون پایدار بوده است و افشای مخلوط راسمیک ایرادی در برابر شرط تازگی انانتیومر جداسازی‌شده به شمار نیامده است، البته موضوعات پیرامون انطباق یا عدم انطباق انانتیومر جداسازی‌شده با شرط تازگی صرفاً به مطالب پیش‌گفته محدود نبوده و قالب طرح و شیوه نگارش ادعاها نیز از اهمیت به سزایی برخوردار است. در آمریکا انانتیومر جداسازی‌شده در قالب ادعای «فرآورده» طرح شده و بر این مبنا مورد نگارش قرار گیرد، البته ذکر این نکته ضروری است که ادعای فرآورده در رابطه با اختراعات شیمیایی در دو نوع (Compound Claim) و (Composition Claim) قابل نگارش است، لیکن در رابطه با انانتیومرها، بسته به اینکه راسمیک در دانش پیشین افشا شده باشد یا خیر، یکی از قالب ادعاها پیش‌گفته انتخاب می‌شود.

از منظر تفاوت هر یک از شیوه‌های نگارش پیش‌گفته، ذکر این نکته ضروری است که از شیوه Compound Claim غالباً برای توصیف فرمول شیمیایی، ساختار مولکولی یا خواص خاص یک ترکیب شیمیایی استفاده می‌شود. در مقابل، در شیوه نگارش Composition Claim تمرکز اصلی معطوف به آرایش یا فرمول‌بندی اجزاء محصول نهایی یا ترکیب متمایزی که تشکیل شده و نیز خواص منحصر به فردی که از آن ناشی می‌شود، می‌باشد، به نحوی که آنچه که مورد ادعا قرار می‌گیرد، در قیاس با ادعای Compound، شامل ترکیبات، عناصر و مواد گسترده‌تری می‌باشد (۲۱). به دیگر سخن،

ایرادی در برابر شرط تازگی به شمار نیآورده است. برای نمونه، در این رابطه می‌توان ادعای شماره ۲ گواهی ثبت اختراع به شماره ۵،۰۵۳،۴۰۷، که موضوع دعوای اعلام بطلان، به دلیل فقدان شرط تازگی، در یکی از پرونده‌های مشهور (۲۶) بوده است را مد نظر قرار داد که در قالب ادعای Compound و با ارجاع به ساختار شیمیایی بدین‌نحو نگارش شده بود: S(-)-فلورو-۳-متیل-۱۰-(۴-متیل-۱-پیپرازینیل)-۷-اکسو-۲،۳-دی هیدرو- ۷ اچ-پیریدو- [۳،۲،۱-مربوط به] [۴،۱] بنزوکسازین-۶-کربوکسیلیک اسید طبق ادعای شماره یک S(-)-Pyrido- ترکیب Levofloxacin (S-(-). Benzoxazine مطابق با این فرمول،



X_1 نشان‌دهنده یک اتم هالوژن، R_1 نشان‌دهنده یک گروه آلکیل شامل ۱ تا ۴ اتم کربن و R_3 نشان‌دهنده یک گروه آلکیل با ۱ تا ۳ اتم کربن است. قید «S(-)» موجود در ابتدای ادعای شماره ۲ نشان‌دهنده ترکیبی می‌باشد که از طریق نام‌گذاری و ترسیم ساختار شیمیایی با پیکربندی گوه‌ای شکل و یک مرکز کایرال منفرد، مشخص شده است، لذا نامگذاری S(-) و پیکربندی گوه‌ای شکل، ترکیب مورد نظر را به عنوان یک انانتیومر تعریف می‌کند و ساختار و خواص نوری ترکیب را توضیح می‌دهد. افراد متخصص در حوزه شیمی به خوبی از این موضوع اطلاع دارند که طبقه‌بندی مورد استفاده برای نامگذاری مرکز کایرال یک انانتیومر با استفاده از ساختار ترکیب و قوانین اولویت Cahn-Ingold-Prelog انجام می‌شود (۲۷) و تعیین مثبت یا منفی بودن انانتیومر بر حسب چرخش نوری از طریق اندازه‌گیری تجربی و قانون بیو ساوار (Biot-Savart Law) صورت می‌پذیرد (۲۸)، بدین ترتیب، ترکیب ادعا شده مربوط به انانتیومر S است که در برابر

ادعای Compound مربوط به حالتی است که اختراع مورد ادعا صرفاً شامل یک ترکیب یا ماده است که از طریق تعریف و توصیف ساختار شیمیایی یا مولکولی نگارش می‌یابد، در حالی که در ادعای Composition اختراع مورد ادعا متضمن چندین ترکیب، عنصر یا ماده می‌باشد که در کنار یکدیگر، تشکیل‌دهنده یک ترکیب کلی و متمایز هستند. با این وجود، مورد ادعا قراردادن انانتیومر در قالب هر یک از ادعاهای پیش‌گفته بستگی تام به افشا یا عدم افشای راسمیک در دانش پیشین دارد، به نحوی که در صورت افشا، از آنجایی که راسمیک سابقاً در قالب ادعای Compound مورد ثبت واقع شده، طرح ادعای انانتیومر در قالب ادعای پیش‌گفته عموماً با ایراد فقدان شرط تازگی مواجه خواهد بود (۲۲)، لذا در چنین مواردی برای اجتناب از مواجهه با ایرادات و موانع قانونی، به نظر می‌رسد انانتیومر جداسازی شده باید در قالب ادعای Composition، بدون ترسیم و ارجاع به ساختار شیمیایی و صرفاً از طریق ایجاد تمایز میان انانتیومر مورد نظر و راسمیک، با توصیف آن بر حسب جفت انانتیومری دیگر، نظیر انانتیومر S منفی به طور قابل ملاحظه‌ای عاری از انانتیومر R مثبت، انانتیومر S منفی به طور قابل ملاحظه‌ای جدا شده از انانتیومر R مثبت یا انانتیومر S منفی خالص نوری (Optically Pure) صورت پذیرد. در تمام موارد پیش‌گفته، طرح ادعا بدون ارجاع و ترسیم ساختار شیمیایی انجام یافته و می‌تواند چنین تعبیر شود که انانتیومر S منفی خلوص صد درصدی داشته و کاملاً عاری از انانتیومر R مثبت (صفر درصد) است. در مقابل، چنانچه راسمیک در دانش پیشین افشا نشده باشد، به نظر می‌رسد ادعای انانتیومر در قالب ادعای Compound و با ترسیم ساختار شیمیایی قابل نگارش باشد.

مورد ادعا قرارگرفته‌شدن انانتیومر در قالب ادعای Composition به دلیل افشای قبلی راسمیک و در راستای پرهیز از مواجهه با ایراد فقدان شرط تازگی را می‌توان در بسیاری از پرونده‌ها (۲۳-۲۵) ملاحظه نمود، با این وجود، موارد نادری نیز وجود دارد که علیرغم افشای راسمیک در دانش پیشین، انانتیومر در قالب ادعای Compound نگارش یافته و دادگاه ضمن پذیرش آن، چنین شیوه نگارشی را

انانتیومر R قرار می‌گیرد و بر حسب چرخش نوری، انانتیومر چپ‌گرد به شمار می‌آید و علیرغم افشای پیشین راسمیک، در قالب ادعای Compound مورد نگارش قرار گرفته است، لیکن دادگاه این موضوع را ایرادی در برابر شرط تازگی تلقی نکرده است. با توجه به این موضوع، به نظر می‌رسد رویه قضایی آمریکا در رابطه با تفاوت‌های شیوه نگارش ادعای Compound و Composition، آثاری که از این تفاوت ناشی شود و نیز مواردی که هر یک از این ادعاها ممکن است به کار گرفته شوند، به دیده اغماض می‌نگرد و سختگیری‌های رایج در سایر جنبه‌ها را در این خصوص روا نمی‌دارد.

در اتحادیه اروپا نیز صرف افشای مخلوط راسمیک در دانش پیشین موجب زوال شرط تازگی انانتیومر جداسازی‌شده به شمار نمی‌آید (۲۹). به بیانی دیگر، هرچند ممکن است مخلوط راسمیک به عنوان یک فرمول کلی در دانش پیشین افشا شده باشد، لیکن اتم کربن نامتقارن موجود در این فرمول ممکن است در تعداد بی‌شماری از پیکربندی (Configuration) فضایی قابل تصور، نظیر انانتیومر D یا L وجود داشته باشد، زیرا در مواردی که در یک مولکول چهار گروه مختلف به یک اتم کربن متصل باشند، به آن، مرکز فضایی یا مرکز کایرال، مرکز استریوژنیک یا کربن نامتقارن اطلاق می‌شود. بسیاری از مولکول‌های کایرال دارای بیش از یک مرکز استریوژنیک می‌باشند، در نتیجه در چنین مواردی احتمال وجود 2^n فرمول ساختاری یا پیکربندی، ممکن می‌شود. در 2^n حرف n نشان‌دهنده تعداد مرکز استریوژنیک می‌باشد؛ برای مثال در ساختار مخلوط راسمیک آتورواستاتین (داروی کاهش کلسترول خون)، دو مرکز استریوژنیک وجود دارد که احتمال وجود چهار ($2^2=4$) فرمول ساختاری برای ایزومرها را ممکن می‌سازد (۳۰)، لذا علیرغم افشای مخلوط راسمیک به عنوان فرمول کلی در دانش پیشین، شکل تفکیک‌شده انانتیومر با پیکربندی فضایی خاص، واجد شرط تازگی به شمار می‌آید. بنابراین همانند آمریکا، در اتحادیه اروپا نیز در مواردی که دانش پیشین صرفاً دربردارنده مخلوط راسمیک باشد، انتخاب و جداسازی یکی از انانتیومرها با پیکربندی خاص، ممکن است

شرط تازگی را محقق سازد. علاوه بر این، همانند آمریکا، در اتحادیه اروپا نیز انانتیومر جداسازی‌شده باید در قالب ادعای «فرآورده» مورد ادعا قرار گیرد (۳۱)؛ با این تفاوت که بدون توجه به افشا یا عدم افشای راسمیک در دانش پیشین، انانتیومر جداسازی‌شده در قالب ادعای Compound و از طریق ترسیم ساختار شیمیایی و ارجاع به آن، نگارش می‌یابد. در مقابل، چنانچه انانتیومر به همراه ترکیبات دیگری، نظیر حامل دارویی (Pharmaceutical Carrier)، مورد ادعا قرار گیرد، ادعا در قالب ادعای Composition طرح شده و بر این مبنا مورد نگارش قرار می‌گیرد (۳۲)، البته نباید چنین پنداشت که اظهارنامه ثبت اختراع لزوماً باید متضمن صرفاً یکی از ادعاهای پیش‌گفته باشد، بلکه ممکن است ادعای Compound و Composition به طور توأمان در یک اظهارنامه طرح شده و بسته به مورد، یکی از آن‌ها به عنوان ادعای مستقل (Independent) و ادعای دیگر به عنوان ادعای وابسته (Dependent) به شمار آیند، لذا ممکن است ادعای شماره یک صرفاً مربوط به انانتیومر جداسازی‌شده با پیکربندی خاص باشد و در قالب ادعای (Compound) نگارش شود و ادعا شماره دو مربوط به انانتیومر موضوع ادعای شماره یک به همراه حامل دارویی و یا یک ماده جانبی یا اکسی‌پینت (Excipient) دارویی قابل قبول باشد و در قالب ادعای Composition مورد نگارش قرار گیرد. علاوه بر این، چنانچه شیوه جداسازی انانتیومر نیز با انطباق با شروط ماهوی ثبت اختراع، موضوعی قابل ثبت به شمار آید، ممکن است در کنار دو ادعای پیشین، به عنوان ادعای سوم و در قالب ادعای فرآیند (Process Claim) نگارش شود.

۱-۲. گام ابتکاری: در امریکا شرط گام ابتکاری در خصوص انانتیومر جداسازی‌شده با ملحوظ‌داشتن رهنمودهای چهارگانه‌ای که در پرونده «Graham» (۳۳) مطرح شده است، مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. در این پرونده به طور عام عنوان شد احراز شرط گام ابتکاری منوط به درک و مد نظر قراردادن دامنه و محتوای دانش پیشین، تفاوت میان اختراع مورد ادعا و آنچه که در دانش پیشین افشاشده، سطح مهارت

فرد ماهر و در وهله آخر، ملاحظات ثانویه (Secondary Considerations) است.

در پرتو رهنمودهایی که از پرونده پیش گفته به دست می آید، محاکم و اداره ثبت اختراع آمریکا معیارهایی را در حوزه شیمی و دارویی مشخص نموده اند که در صورت وجود، اختراع مورد ادعا «بدیهی» فرض می شود. فرض بر بدیهی بودن (Prima Facie Obviousness) اختراع مورد ادعا، در صورت وجود شرایط خاص، فرآیندی آیینیک است که با منقلب و دگرگون ساختن موقعیت طرفین، بار اثبات وجود گام ابتکاری را بسته به مورد، بر دوش متقاضی ثبت اختراع یا مخترع می نهد (۳۴). به دیگر سخن، در شرایط عادی بار اثبات بدیهی بودن اختراع مورد ادعا بسته به مورد، بر دوش اداره ثبت اختراع یا در صورت طرح دعوای ابطال گواهی ثبت اختراع، بر عهده اشخاص ثالث می باشد، لیکن همانطور که در ادامه عنوان خواهد شد، در رابطه با اختراعات شیمیایی، رویه قضایی آمریکا شرایطی را مشخص نموده که در صورت وجود، اختراع مورد ادعا بدیهی «فرض» خواهد شد و در نتیجه، بار اثبات وجود شرط گام ابتکاری، از طریق منقلب شدن موقعیت طرفین بر دوش متقاضی ثبت اختراع یا مخترع نهاده می شود، لذا فرض بدیهی بودن را نباید با ارزیابی نهایی شرط گام ابتکاری یکسان پنداشت، به نحوی که حتی در صورت استقرار فرض بدیهی بودن، متقاضی ثبت اختراع یا مخترع همچنان مجال اثبات وجود شرط گام ابتکاری از طریق ارائه داده های آزمایشگاهی مثبت وجود نتایج درمانی غیر منتظره انانتیومر مورد ادعا در قیاس با مخلوط راسمیک یا از طریق سایر ملاحظات ثانویه را خواهد داشت.

نخستین گام در عملی نمودن معیارهای پیش گفته و رهنمودهایی که از آن ها به دست می آید، تعیین دامنه و محتوای دانش پیشین می باشد، به دیگر سخن، نقطه آغازین این فرآیند مقایسه و سنجش آنچه که در دانش پیشین افشا شده با انانتیومرهای جداسازی شده، بر پایه ادراک فرد ماهر می باشد. در راستای تعیین محتوا و دامنه دانش پیشین در ابتدا باید مشخص شود آیا مخلوط راسمیک در دانش پیشین افشا شده است؟ چنانچه پاسخ مثبت باشد، فرآیند

ارزیابی ها از مقایسه خواص و ساختار شیمیایی مخلوط راسمیک با انانتیومرهای جداسازی شده آغاز خواهد شد. در صورتی که مخلوط راسمیک در دانش پیشین افشا نشده باشد، بنا بر آنچه که در پرونده «Otsuka Phaml» (۳۵) مقرر شده، ارزیابی ها باید با ملحوظ داشتن ترکیب رهبر (Lead Compound) شروع و عملی شود.

در رابطه با ترکیب رهبر ذکر این نکته ضروری است که در برخی موارد، ترکیبات شیمیایی به عنوان جنس (Genus) بزرگ با گونه های (Species) متعدد، شامل تعداد بی شماری از عناصر و ساختارهای متفاوت، تغییرات و دگرگونی های احتمالی، نظیر انانتیومرها، مورد ادعا قرار گرفته و ثبت می شوند، لذا در چنین مواردی فرآیند ارزیابی از جنس و گونه هایی که در ذیل آن قرار دارد، آغاز خواهد شد. به طور کلی، منظور از ترکیب رهبر، ترکیب افشا شده در دانش پیشین است که برای فرد ماهر نویدبخش قابلیت اصلاح آن به منظور به دست آوردن ترکیبی با فعالیت بیولوژیک بهتر است (۳۶)، لذا در رابطه با ترکیب رهبر، محور ارزیابی ها بر این مبنا استوار است که آیا یک شیمیدان با مهارت عادی، ترکیب افشا شده در دانش پیشین را به عنوان نقطه آغازین توسعه بیشتر انتخاب خواهد کرد؟ افزون بر آن، باید به این پرسش نیز پاسخ داده شود که آیا با عنایت به آموزه های ناشی از دانش پیشین، فرد ماهر شوق یا انگیزه اصلاح ترکیب رهبر و جداسازی انانتیومر مورد ادعا با انتظار معقولی از توفیق را خواهد داشت؟ (۳۷) در حقیقت، اگرچه تغییرات و اصلاحات انجام شده در ترکیب رهبر می تواند منجر به نتایج متفاوتی شده و در نگاه نخست، مجموع اقدامات انجام یافته برای نیل به نتایج مورد نظر، فرآیندی غامض به دیده آید، لیکن با عنایت به آموزه های ناشی از دانش پیشین، ممکن است چنین نتیجه ای برای فرد ماهر قابل پیش بینی و بدیهی جلوه نماید و نهایتاً منجر به استقرار فرض بدیهی بودن شود.

در مقابل، چنانچه مخلوط راسمیک در دانش پیشین افشا شده باشد، ارزیابی ها می تواند از مقایسه ساختار شیمیایی و خواص درمانی انانتیومر مورد ادعا و مخلوط راسمیک آغاز شود. همانطور که عنوان شد، مخلوط راسمیک در حالت عادی

متضمن دو انانتیومر راست‌گرد و چپ‌گرد می‌باشد که هر کدام از آن‌ها تشکیل‌دهنده نیمی از ساختار مخلوط راسمیک می‌باشند. با این وجود، جداسازی هر یک از انانتیومرها منجر به دگرگونی در ساختار شیمیایی انانتیومر مورد نظر نشده و شکل سابق همچنان پابرجا می‌ماند. به این دلیل، در صورتی که یکی از انانتیومرها مورد ادعا قرار گیرد، مقایسه آن با مخلوط راسمیک نتیجه‌ای جز درک شباهت ساختاری (Structural Similarity) آن دو نخواهد داشت. شباهت ساختاری اختراع مورد ادعا و آنچه که در دانش پیشین افشا شده است، یکی از جهات به وجود آمدن فرض بدیهی بودن اختراع به شمار می‌آید، زیرا همانطور که در سیاست‌های اعلامی سازمان غذا و دارو آمریکا برای توسعه داروهای استریوایزومر جدید (۳۸) مورد تأکید قرار گرفته، صرف وجود شباهت ساختاری به معنای خواص درمانی یکسان یا مشابه انانتیومر و مخلوط راسمیک به شمار آمده و به این دلیل، انانتیومر مورد ادعا بدیهی فرض خواهد شد.

با این وجود، چنین فرضی مطلق نبوده و باید با ملحوظ داشتن سایر عوامل و شواهد، مورد ارزیابی قرار گیرد. برای نمونه چنانچه ایزومرها واجد فرمول تجربی (Empirical Formula) یکسان، ولی ساختارهای متفاوتی باشند، از آنجایی که افراد متخصص در علم شیمی لزوماً آن‌ها را معادل یکدیگر تلقی نمی‌کنند، نمی‌توان بدیهی بودن انانتیومرهای جداسازی شده را مفروض تلقی نمود. علاوه بر این، همانطور که پیش از این عنوان شد، نمی‌توان خواص درمانی «یکسان» را در رابطه با مولکول‌های کایرال متصور شد، زیرا هر یک از انانتیومرها واجد آثار درمانی مختلفی در بدن هستند، به نحوی که ممکن است انانتیومر مثبت واجد آثار درمانی مطلوب باشد، لیکن از انانتیومر دیگر صرفاً عوارض جانبی یا سمیت ناشی شود. به این دلیل نمی‌توان گفت آثار درمانی انانتیومر مجزا شده در قیاس با مخلوط راسمیک که دربردارنده انانتیومر مثبت و منفی به صورت توأمان است، یکسان به شمار می‌آید. با این وجود، همانطور که برخی بر آن معتقدند (۳۹) در این مورد، شرط استقرار فرض بدیهی بودن صرف وجود خواص درمانی

«مشابه» است و نیازی به یکسان بودن خواص درمانی دو ترکیب وجود ندارد. به دیگر سخن، در صورتی که کاربرد درمان انانتیومر مجزا شده با مخلوط راسمیک یکسان باشد و برای معالجه همان بیماری مورد استفاده قرار گیرد، می‌توان خواص درمانی مشابه دو ترکیب را استنباط کرد، هرچند که هر یک از آن‌ها واجد سطح متفاوتی از اثربخشی و سمیت باشند.

از دیگر عواملی که در شکل‌گیری فرض بدیهی بودن مؤثر است و در این مرحله مد نظر قرار می‌گیرد، احراز انتظار معقول توفیق (Reasonable Expectation of Success) از سوی فرد ماهر می‌باشد، به نحوی که در این مرحله باید مشخص شود آیا فرد ماهر با ملحوظ داشتن آموزه‌هایی که از دانش پیشین به دست می‌آید، انگیزه یا شوق دستیابی به اختراع مورد ادعا را داشته است؟ به دیگر سخن، چنانچه آموزه‌هایی که از دانش پیشین به دست می‌آید، در ذهن فرد ماهر به عنوان محرک عمل کرده و موجب شود وی با شوق و انتظار معقولی از توفیق به اختراع مورد ادعا دست یازد، بداهت آنچه که مورد ادعا قرار گرفته، مفروض تلقی می‌شود. در میان محاکم آمریکا تردیدی وجود ندارد که استقرار فرض بدیهی بودن مستلزم قابلیت پیش‌بینی مطلق موفقیت نیست (۴۰)، لیکن در خصوص چگونگی سنجش درصد احتمال موفقیتی که منجر به ایجاد فرض بدیهی بودن شود، قاعده‌ای وجود ندارد و در هر مورد، بسته به اوضاع و احوال قضیه، به صورت موردی بررسی می‌شود.

در رابطه با انانتیومرها، همانطور که عنوان شد، در مواردی که ترکیب دارویی واجد مولکول کایرال باشد، غالباً مکانیسم اثر آن ناشی از فعالیت بیولوژیک یک انانتیومر بوده و انانتیومر دیگر، بی‌اثر یا حتی متضمن عوارض جانبی است، لذا حذف انانتیومر بی‌اثر ممکن است اثربخشی دارو را چند برابر کند؛ خصوصاً به این دلیل که در فرضی که انانتیومر مثبت واجد آثار درمانی مطلوب دارو است، انانتیومر منفی به طور چشم‌گیری چنین فواید و آثاری را مهار می‌کند، لذا حذف انانتیومر منفی منجر به ارتقای دو یا چند برابری سطح اثربخشی دارو خواهد شد (۴۱). با توجه به اینکه موضوعات

پیش‌گفته برای شیمی‌دانان امری شناخته شده است، افراد ماهر در این عرصه همواره انگیزه جداسازی و آزمایش انانتیومرها در راستای دستیابی به ارتقای اثربخشی درمانی دارو را دارند، لذا آگاهی فرد ماهر از تفاوت فعالیت بیولوژیک انانتیومرهایی که در بدن مخلوط راسمیک قرار دارند، انگیزه‌ای که برای او در جداسازی انانتیومرها وجود دارد و نیز نیاز بیماران و بازار به نسخه با اثربخشی بهتر و سمیت کمتر و ایمن‌تر دارو یکی از جهات استقرار فرض بدیهی بودن به شمار آمده است. در این رابطه در پرونده مشهوری که به «KSR» موسوم است، دیوان عالی آمریکا اذعان داشت در مواردی که نیازهای قابل درک و نیز فشار بازار برای حل یک مشکل فنی وجود دارد، در صورت وجود راه حل‌های محدودی که برای فرد ماهر قابل پیش‌بینی به شمار می‌آیند، دستاوردی که در نتیجه انتخاب هر یک از راه حل‌ها به دست آید، بدیهی خواهد بود، زیرا فرد ماهر بر مبنای درک فنی خود توانایی پیش‌بینی حصول نتیجه مطلوب از این طریق را داشته و به این علت انگیزه انتخاب هر یک از راه حل‌ها را دارد (۴۲). بر مبنای رهنمون کلی که از پرونده یادشده به دست می‌آید، شناخته یا ناشناخته بودن فرآیند جداسازی انانتیومرها نیز می‌تواند یکی از جهات استقرار فرض بدیهی بودن به شمار آید، زیرا با توجه به اینکه شیمی‌دانان، واجد دانش لازم برای جداسازی انانتیومر از مخلوط راسمیک می‌باشند، سهولت یا صعوبت جداسازی انانتیومرها برای فرد ماهر نیز برای استقرار فرض بدیهی بودن یا زوده‌شدن مجال بروز چنین فرضی در فرآیند ارزیابی‌ها دخالت داده می‌شود، لذا به هر میزان جداسازی انانتیومرها از مخلوط راسمیک دشوارتر باشد، به همان میزان انتظار معقول توفیق و در نتیجه، استقرار فرض بدیهی بودن کاهش می‌یابد، در مقابل، هرچه فرآیند تفکیک سهل‌تر باشد احتمال ایجاد چنین فرضی افزایش خواهد یافت (۴۳). برای نمونه در یکی از پرونده‌های مرتبط به نام «Aventis» (۴۴) یکی از دلایلی که دادگاه انانتیومرهای مورد ادعا را بدیهی تلقی نمود، به کارگیری روش‌های متداول کروماتوگرافی یا کریستالیزاسیون کسری در فرآیند جداسازی بود، زیرا استفاده از این روش در جداسازی

انانتیومرها بسیار رایج بود و به این دلیل خارج از توان فرد عادی به شمار نمی‌آمد. در مقابل، در پرونده «Sanofi-Synthelabo» (۲۳) انانتیومر جداسازی‌شده با پیکربندی S یک مشتق تینوپیریدین (Thienopyridine) با نام تجاری اس-کلوپیدوگرل (S-Clopidogrel) که برای مهار تجمع پلاکت خون استفاده می‌شد، در قیاس با موضوعات افشاشده در دانش پیشین از جمله دسته‌ای از مشتقات تینوپیریدین با هزاران مولکول ممکن به ویژه مولکول واجد مخلوط راسمیک هر دو انانتیومر کلوپیدوگرل، بدیهی تلقی نشد، زیرا از نظر دادگاه علیرغم افشای مخلوط راسمیک، فرآیند تفکیک و جداسازی انانتیومرها امری عادی و ساده تلقی نمی‌شد و خواص دارویی انانتیومرهای حاصل از آن غیر قابل پیش‌بینی بود. در حقیقت، استقرار فرض بدیهی بودن انانتیومرهای مورد ادعا، نه تنها مستلزم وجود انتظار معقول برای فرد ماهر مبنی بر وجود خواص مطلوب انانتیومرها در صورت جداسازی است، بلکه لازم است بر پایه دانش و ادراک فرد ماهر فرآیند جداسازی انانتیومر نیز امری سهل به دیده آید.

با این همه، فرض بدیهی بودن را نباید با ارزیابی نهایی شرط گام ابتکاری یکسان پنداشت. در حقیقت، همانطور که پیش‌تر عنوان شد، در صورت استقرار فرض بدیهی بودن، بار اثبات بر دوش مدعی وجود گام ابتکاری واقع می‌شود، لذا حتی در صورت وجود جهات بدیهی پنداشته شدن انانتیومر مورد ادعا، متقاضی ثبت اختراع یا مخترع هنوز مجال اثبات خلاف آنچه که موجب استقرار چنین فرضی شده است را خواهد داشت، اگرچه چنین فرضی در خصوص ترکیبات شیمیایی عمدتاً ناشی از شباهت ساختاری میان اختراع مورد ادعا و آنچه که در دانش پیشین افشا شده است، می‌باشد، با این وجود، تردیدی وجود ندارد که در ارزیابی نهایی شرط گام ابتکاری، تمرکز محاکم و اداره ثبت اختراع فراتر از ساختار شیمیایی صرف خواهد بود، زیرا از منظر نظام اختراعات خصوصیات و ویژگی‌های درمانی، از ساختار شیمیایی یک ترکیب غیر قابل تفکیک هستند و از این حیث، در ارزیابی نهایی شرط گام

ابتکاری، ساختار شیمیایی و خصوصیات یک ترکیب به صورت توأمان مد نظر قرار می‌گیرند.

با توجه به این موضوع، در گام سوم باید مشخص شود انانتیومر مورد ادعا در قیاس با مخلوط راسمیک یا ترکیب رهبر واجد نتایج درمانی غیر منتظره (Unexpected Results) می‌باشد یا خیر؟ در این خصوص، شایان ذکر است که بر خلاف دو معیار پیش‌گفته که در راستای استقرار فرض بدیهی بودن مورد ارزیابی قرار می‌گرفت، نتایج درمانی غیر منتظره در راستای اثبات وجود گام ابتکاری مورد سنجش قرار می‌گیرد.

نتایج غیر منتظره در صورتی فرض بر بدیهی بودن را متزلزل می‌سازد که اثبات شود انانتیومر مورد ادعا در قیاس با ویژگی‌های درمانی مخلوط راسمیک واجد برخی ویژگی یا مزیت‌های درمانی «برتری» است که فرد ماهر، با ملحوظ داشتن آنچه که در دانش پیشین افشا شده، آن را شگفت‌آور و غیر منتظره تلقی می‌کند (۴۵)، لذا در صورت وجود چنین وضعیتی، ممکن است انانتیومر مورد ادعا علیرغم شباهت ساختاری بسیار زیاد با مخلوط راسمیک، واجد گام ابتکاری به شمار آید. به دیگر سخن، نتایج غیر منتظره مثبت این واقعیت است که اختراع مورد ادعا که از نظر «ساختاری» بدیهی به نظر می‌رسد، هنگامی که به عنوان یک «ماهیت کلی» و با مد نظر قراردادن «ویژگی‌های آن» دیده شود، بدیهی نخواهد بود. برای نمونه در پرونده «Aventis» اختراع مورد ادعا مربوط به داروی رامی‌پرل (Ramipril) با نام تجاری آلتاسی (Altace) برای درمان فشار خون، از طریق مهار آنزیم مبدل آنژیوتانسین بود. در این پرونده محور مباحثات حول این محور بود که آیا انانتیومر جداسازی شده با پیکربندی خاص، در قیاس با آموزه‌هایی که از دانش پیشین به دست می‌آید، واجد نتایج غیر منتظره درمانی به شمار می‌آید؟ رامی‌پرل دارای پنج مرکز کایرال بود که منجر به ۳۲ آرایش مختلف، از RRRRRR تا RSRSR می‌شد. اختراع مورد ادعا شامل انانتیومر جداسازی شده با پیکربندی SSSSS بود، در حالی که مخلوط راسمیک افشا شده در دانش پیشین، با نام‌های

کاپتوپرل (Captopril) و انالپرل (Enalapril) شامل مخلوط انانتیومرهایی با پیکربندی SSSSR و SSSSS می‌شد. دادگاه در فرایند دادرسی این موضوع را احراز نمود که تمام مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین موجود، همانند رامی‌پرل، دارای مرکز فضایی با پیکربندی S می‌باشند و پیکربندی (SSS) انالپرل هفتصد برابر قوی‌تر از شکل SSR است. با توجه به این موضوع، دادگاه ادعان داشت، اگر مشخص شود یکی از اجزای خاص یک مخلوط به طور جزئی یا کلی در خواص درمانی مطلوب آن تأثیر دارد و چنین خواصی ناشی از آن است، شکل جداسازی شده این ترکیب بر مبنای آنچه که در دانش پیشین افشا شده، بدیهی تلقی خواهد شد (۴۴). به نظر می‌رسد در پرونده یاد شده بر مبنای آنچه که در دانش پیشین افشا شده بود، پیکربندی (SSS) مخلوط راسمیک در قیاس با پیکربندی SSR آن هفتصد برابر قوی‌تر بود و این موضوع به طور تلویحی آموزه‌ای را در اختیار فرد ماهر قرار می‌داد تا به این واقعیت پی ببرد که شکل جداسازی شده انانتیومر با پیکربندی (SSSS) می‌تواند اثربخشی برتری نسبت به مخلوط راسمیک داشته باشد، در نتیجه، حتی می‌توان گفت در چنین مواردی نتایج درمانی انانتیومرهای جداسازی شده به دلیل آنچه که در دانش پیشین افشا شده است، برای فرد ماهر غیر منتظره تلقی نخواهد شد.

در حقیقت، از آنجایی که ترکیبات با ساختار مشابه عموماً واجد خواص بیولوژیک مشابهی هستند، در راستای قابلیت ثبت و کسب حمایت قانونی، یک ویژگی درمانی باید بهبود یا ارتقای قابل توجه و غیر منتظره در قیاس با دانش پیشین تلقی شود، لذا برای احراز نتایج غیر منتظره، آموزه‌هایی که از دانش پیشین به دست می‌آید و ادراک فرد ماهر و انتظارات او باید محور مقایسه قرار گیرد، به نحوی که برخلاف پرونده پیش‌گفته، در پرونده‌ای دیگر (۴۶) انتظار نمی‌رفت که انانتیومر مورد ادعا در قیاس با راسمیک دو برابر قوی‌تر، حدود ده برابر محلول‌تر و به طور قابل ملاحظه‌ای واجد سمیت کمتری باشد. با این همه، برای منقلب ساختن فرض بدیهی بودن، صرف اثبات سطح اثربخشی بسیار بالا و سمیت

کمتر انانتیومر نسبت به راسمیک ممکن است موجبات اقناع دادگاه را فراهم نسازد، لذا آنچه که در این خصوص از اهمیت برخوردار است، اثبات این موضوع می‌باشد که بر مبنای آموزه‌هایی که از دانش پیشین به دست می‌آید، امکان تصور سطح خاصی از ارتقای اثربخشی برای فرد ماهر وجود دارد و ارتقای به عمل آمده در اثربخشی انانتیومر مورد ادعا و سطح فعالیت بیولوژیک آن، فراتر از تصورات و انتظارات فرد ماهر است.

به هر حال، چنانچه ارتقای به عمل آمده در سطح اثربخشی به میزانی نباشد که غیر منتظره به شمار آید، مخترع یا متقاضی ثبت اختراع در راستای به چالش کشیدن فرض بدیهی بودن امکان تمسک به ملاحظات ثانویه، نظیر موفقیت تجاری، نیازهای طولانی مدت احساس شده، ولی برآورده نشده، شکست دیگر رقبا در این مسیر، استقبال صنعتی، انعقاد قرارداد لیسانس و مواردی از این دست را خواهد داشت (۴۷). از نظر ارزش اثباتی، ملاحظات ثانویه به عنوان قرینه‌ای بر بدیهی نبودن (Indicia of Nonobviousness) به شمار آمده و به دلیل شواهد عینی، عملی و متقنی که در اختیار دادرسان و کارشناسان ارزیاب قرار می‌دهند ممکن است از نیروی باورپذیری بسیار بالایی برخوردار باشند، به نحوی که هر یک از مصادیق پیش‌گفته ممکن است به تنهایی موجب تشحیذ و اقناع دادگاه شده و فرض بدیهی بودن را منقلب سازد.

به دلیل مجال اندک و پرهیز از اطاله کلام، امکان پرداختن به تمام مصادیق ملاحظات ثانویه وجود ندارد و به این علت صرفاً موفقیت تجاری و اهمیت آن در احراز گام ابتکاری مورد بررسی قرار می‌گیرد. به طور کلی، در مواردی که انانتیومر جداسازی شده با موفقیت مورد ثبت اختراع واقع شود، ممکن است رقبا با دست‌آویز قراردادن عوامل مختلف، وجود شرط گام ابتکاری را با چالش مواجه ساخته و از طریق طرح دعوای ابطال، گواهی ثبت اختراع اصداری را به دلیل ایرادات ماهوی احتمالی، مورد تعرض قرار دهند. در این هنگام صرف اثبات فروش انبوه محصول دارویی و موفقیت تجاری آن توسط مخترع دلیل متقن بر وجود شرط گام ابتکاری خواهد بود (۳۷). علاوه بر این، در مواردی که ژنریک‌سازان به جای ورود

به بازار ژنریک و تولید نسخه ژنریک مخلوط راسمیک، از طریق طرح دعوای ابطال گواهی ثبت اختراع تمایل به کپی‌برداری از انانتیومر ثبت اختراع شده داشته باشند، صرف این تمایل نیز نشانی غیر مستقیم از موفقیت تجاری محصول دارویی و در نتیجه، وجود شرط گام ابتکاری در اختراع ثبت شده تلقی خواهد شد، البته در چنین حالتی این امکان برای طرف مقابل نیز وجود دارد تا به طرق مختلف، از جمله ارائه داده‌های بازاری، اثبات نماید موفقیت تجاری مرهون تبلیغات و راهبردهای بازاریابی، نظیر گرافه‌گویی‌های تبلیغاتی بوده است.

برخلاف آمریکا که رویه قضایی در طول زمان، فرآیند نسبتاً پیچیده و پویایی را در رابطه با ارزیابی شرط گام ابتکاری انانتیومرها ایجاد نموده، رویه قضایی اتحادیه اروپا در این خصوص پایا بوده است، به نحوی که سنجه‌های مرتبط با ارزیابی این دسته از اختراعات در سال ۱۹۹۸، در پرونده T 0296/87 (۲۹) مطرح شد و تاکنون نیز این رویه پایدار بوده است (۴۸). در مجموع، در اتحادیه اروپا، در مواردی که مخلوط راسمیک در دانش پیشین افشا شده باشد، به این دلیل که تفکیک و جداسازی انانتیومر یک فرآیند عادی و معمول است، انانتیومرهای جداسازی شده غالباً بدیهی تلقی می‌شوند. علاوه بر این، از نظر محاکم و اداره ثبت اختراع اروپا این موضوع در میان افراد دارای مهارت عادی به خوبی درک شده که در رابطه با یک ترکیب ممکن است یک انانتیومر نسبت به انانتیومرهای دیگر یا مخلوط راسمیک واجد فعالیت و خواص درمانی برتری باشد. با این وجود، چنین فرضی مطلق نبوده و استثنای آن مربوط به حالتی است که انانتیومر مورد ادعا نسبت به مخلوط راسمیک واجد خواص یا نتایج فنی متفاوت و غیر منتظره‌ای باشد یا ترکیب افشاشده در دانش پیشین، متضمن بیش از یک مرکز کایرال باشد و تعداد ایزومرهای ممکن به صورت نمایی یا تصاعدی ضرب شوند.

برای مثال، در یکی از پرونده‌ها (۴۹)، اگرچه خلوص ۸۰ درصدی یکی از دو انانتیومر در قیاس با مخلوط راسمیک موجود در دانش پیشین (شامل دو انانتیومر هر کدام با خلوص ۵۰ درصدی)، واجد شرط تازگی تلقی شد، لیکن اختراع مورد

ادعا فاقد شرط گام ابتکاری به شمار آمد، زیرا بر اساس آموزه‌های دانش پیشین، فرد ماهر از این موضوع آگاه بود که در مواد فعال فیزیولوژیک با یک اتم کربن نامتقارن، نظیر علف‌کش‌ها، قارچ‌کش‌ها، حشره‌کش‌ها، تنظیم‌کننده‌های رشد و داروها، یکی از دو انانتیومرها در قیاس با انانتیومر دیگر یا مخلوط راسمیک غالباً اثربخشی برتری دارد. از نظر دادگاه، در چنین مواردی چنانچه پیش از انجام اقداماتی نظیر سنتز محصولات اصلاح‌شده ساختاری، هدف اصلی توسعه عواملی با فعالیت فیزیولوژیکی ارتقایافته از یک مخلوط راسمیکی که از نظر فیزیولوژیکی فعال است، باشد، نخستین گام بدیهی تفکیک دو انانتیومر و آزمایش هر کدام برای درک ویژگی‌های درمانی یکی نسبت به دیگری یا مخلوط راسمیک خواهد بود. به دیگر سخن، چنین آزمایشی، یک آزمایش عادی و شناخته‌شده بوده و ارتقای اثربخشی ناشی از چنین آزمایشی را نمی‌توان دلیلی بر وجود گام ابتکاری تلقی نمود، لذا از آنجایی که در این پرونده آزمایش‌های انجام‌شده در خصوص انانتیومرها بدیهی به شمار می‌آمد، اثربخشی ارتقایافته انانتیومر مورد ادعا در قیاس با مخلوط راسمیک آن واجد گام ابتکاری تلقی نشد.

منطق حاکم بر این تصمیم بر این بنیان استوار است که در شرایط عادی گام ابتکاری مستلزم این خواهد بود تا فرد ماهر قادر باشد به هنگام مواجهه با یک مشکل یا چالش، از میان چندین راه حل ممکن، یکی را انتخاب نماید، لذا چنانچه بر مبنای آموزه‌های دانش پیشین، مقدمه امری برای فرد ماهر مشخص و بدیهی باشد، نتیجه‌ای که ممکن است از این مقدمه به دست آید، به تبع آن نیز بدیهی خواهد بود. به چنین وضعیتی خیابان یک‌طرفه (One-Way Street) یا وضعیت سراسر (Straightforward Situation) اطلاق می‌شود (۵۰) و غالباً در مواردی کاربرد دارد که اختراع مورد ادعا حتی با وجود اثربخشی ارتقا یافته، فاقد گام ابتکاری تلقی می‌شود، چراکه در چنین مواردی، با توجه به آموزه‌های ناشی از دانش پیشین، صرفاً یک روش شناخته‌شده یا معقول برای توسعه فعالیت نوآورانه (ارتقای اثربخشی) وجود دارد و انتخاب آن

روش، به طور خودکار فرد ماهر را به نتیجه بهتر رهنمون می‌سازد.

۲-۱. **متابولیت‌های فعال:** در برخی از موارد این امکان وجود دارد یک دارو با کاربرد درمانی خاص مورد استفاده قرار گیرد، لیکن مشخص نباشد در ابتدا به عنوان یک پیش‌دارو (Prodrug) عمل کرده و پس از مصرف، در بدن به یک ماده متفاوت تبدیل می‌شود و اثر درمانی مورد نظر را ایجاد می‌کند، به این دلیل می‌توان گفت متابولیت‌های فعال شکل فعال دارو بعد از متابولیسم توسط بدن می‌باشند. به دیگر سخن، تأثیر مواد مؤثره داروها در بدن به نحوی است که برخی از ترکیبات، جذب شده و مستقیماً اثر فیزیولوژیک ایجاد می‌کنند، در حالی که برخی از ترکیبات برای رسیدن به نتیجه مطلوب باید تحت یکسری واکنش‌های متابولیک قرار گیرند، به نحوی که ترکیب دارویی، در ابتدا غیر فعال می‌باشد و اثر درمانی مورد نظر صرفاً پس از مصرف و از طریق متابولیسم طبیعی بدن و متابولیت‌های حاصل از آن ایجاد می‌شود. در چنین مواردی ترکیب غیر فعال یا پیش‌دارو، پس از مصرف، در بدن به یک ماده متفاوت تبدیل شده و ماده اخیر که متابولیت فعال نام دارد، بر یک گیرنده یا مولکول هدف دیگر اثر می‌گذارد (۵۱). در چنین شرایطی دارو نوعی ماده اولیه است که همراه با متابولیسم بدن، متابولیت فعال را تولید می‌کند، لذا پیش‌دارو عملکردی جز رسانش متابولیت فعال به یک گیرنده یا مولکول هدف در بدن انسان ندارد.

در اتحادیه اروپا (۵۲) و آمریکا (۵) متابولیت‌های مصنوعی تولیدشده در محیط آزمایشگاهی موضوعی قابل ثبت به شمار می‌آیند و مناقشات صرفاً حول محور قابلیت حمایت از متابولیت‌های فعال حاصل از متابولیسم طبیعی بدن می‌باشد که در این قسمت، تطابق ادعاهای اخیرالذکر با الزامات قانونی مورد بررسی قرار می‌گیرد، لیکن به دلایلی که در ادامه عنوان خواهد شد، برخلاف انانتیومرها، متابولیت‌های فعال حاصل از متابولیسم طبیعی بدن در مرحله ارزیابی شرط تازگی، به سبب فقدان این شرط، غیر قابل ثبت اعلام می‌شوند و مجال ارزیابی شرط گام ابتکاری در رابطه با آن‌ها امکان بروز نمی‌یابد،

لذا با توجه به چالش مطروحه، صرفاً و ضرورتاً شیوه ارزیابی شرط تازگی این دسته از ادعاها مورد بررسی قرار می‌گیرد.

بررسی شرط تازگی در ادعاهای مرتبط با متابولیت‌های فعال از این جهت مهم است که در بسیاری از موارد، در هنگام ثبت اظهارنامه ثبت اختراع، به دلیل دانش محدود در ارتباط با فیزیولوژی انسان، مکانیسم بیولوژیکی ماده دارویی شناخته‌شده نیست، بدین معنا که مخترع در آن هنگام اطلاعی از این موضوع ندارد که ماده مورد ادعا پیش دارو بوده و پس از مصرف، همراه با متابولیسم بدن، متابولیت فعال را تولید می‌کند، لذا محور مباحث مطروحه بر این مبنا استوار است که آیا پس از گذشت چندین سال، با شناسایی مکانیسم بیولوژیکی دارو و این موضوع که اثر درمانی دارو از متابولیت ناشی می‌شود، امکان ثبت اختراع ماده فعال واقعی یا همان متابولیت فعالی که از طریق متابولیسم بدن به دست می‌آید و در قیاس با پیش‌دارو متضمن ساختار شیمیایی متفاوتی است، وجود دارد یا اینکه افشای پیش‌دارو در دانش پیشین سبب زوال شرط تازگی آن می‌شود؟

به طور کلی، برای بی‌اعتباری اختراعات ثانویه به دلیل فقدان شرط تازگی باید اختراع یکسانی در دانش پیشین افشا شده باشد و این در حالی است که متابولیت فعالی که از طریق متابولیسم طبیعی بدن حاصل می‌شود از نظر ساختار شیمیایی متفاوت از پیش‌دارو می‌باشد، لذا در نگاه اول بحث از محقق‌بودن شرط تازگی در متابولیت فعال امری بدیهی جلوه می‌کند، زیرا بر مبنای قاعده‌ای که به تطابق محض (Strict Identity) شهرت دارد، برای تصور خلل یا ایراد در شرط تازگی اختراع مورد ادعا، آنچه که در دانش پیشین افشا شده باید تمام عناصر و اجزای اختراع مورد ادعا را، به شیوه‌ای که در ادعاهای آن توصیف شده، افشا کرده باشد. در برخی از موارد چنین افشایی صریح است و با نظر اجمالی به هر یک از جهات اربعه مرجع یا منبع موجود در دانش پیشین، قابل درک است. با این وجود، بر مبنای نظریه پیش‌بینی ذاتی (Inherent Anticipation)، لزومی برای افشای صریح در تمامی موارد وجود ندارد، بلکه قابلیت پیش‌بینی اختراع مورد ادعا ممکن است مبتنی بر موضوعی باشد که در دانش پیشین به صراحت

در خصوص آن صحبتی نشده، لیکن ذات دانش پیشین به شمار آمده و با آن ملازمه دارد (۴۵). این نظریه اغلب در اختراعات حوزه دارویی، شیمی و علوم زیستی کاربرد دارد و موارد اعمال آن در ادعاهایی است که متضمن شناسایی صرف ویژگی‌ها یا مزیت‌های احراز یا درک‌نشده یک فرآورده ثبت اختراع‌شده سابق باشد.

مبنای توجیهی ایراد فقدان شرط تازگی متابولیت‌های فعال بر مبنای نظریه پیش‌بینی ذاتی در اتحادیه اروپا و آمریکا بر این منطق استوار است که عوامل مختلفی وجود دارند که به واسطه آن‌ها، یک ماده یا ترکیب مبدل به جزئی از دانش پیشین شده و صرف این موضوع که ساختار متابولیت فعال در هنگام ثبت اظهارنامه اختراع پیش‌دارو مشخص نبوده، لزوماً به معنای جدیدبودن آن نخواهد شد. در حقیقت، متابولیت به این دلیل شناخته‌شده تلقی می‌شود که اختراع سابق متضمن اطلاعات کافی برای استفاده عملی از نتایج فنی می‌باشد که متابولیت به آن‌ها دلالت دارد. به عنوان مثال، چنانچه پیش‌دارو به عنوان اختراع سابق، نشان‌دهنده این موضوع باشد که مصرف ترفنادین (Terfenadine) اثر آنتی هیستامین یا ضد حساسیت ایجاد می‌کند، این موضوع به خودی خود تعریف غیر مستقیم متابولیت به شمار می‌آید و به طور اجتناب‌ناپذیری ساختار متفاوت ماده شناخته‌شده، نظیر متابولیت فعال را مشمول دانش پیشین خواهد کرد. در واقع، در زمان ثبت اظهارنامه ثبت اختراع پیش‌دارو، برای فرد ماهر این امکان وجود نداشته که با تعیین ساختار متابولیت، فرآیند واکنشی که توسط ترفنادین ایجاد می‌شود را به صورت شیمیایی نشان دهد، با این وجود برای ارزیابی وجود، فقدان یا زوال شرط تازگی تعیین آنچه که می‌تواند عملاً مورد استفاده قرار گیرد، حائز اهمیت به شمار می‌آید (۵۳-۵۱). به دیگر سخن، اصول نظام اختراعات در احراز آنچه که مورد ادعا قرار گرفته صرفاً بر افشا یا توضیح علمی متکی نیست و در این راه، ظرفیت‌های استفاده عملی از یک اثر فنی نیز مد نظر قرار می‌گیرد، لذا اگر پذیرفته شود تمام بیمارانی که می‌توانند با استفاده از متابولیت فعال مورد معالجه قرار گیرند، سابقاً نیز به طور یکسانی می‌توانسته‌اند با پیش‌داروی شناخته‌شده معالجه شوند،

می‌توان گفت صرف شناسایی مکانیسم بیولوژیک ناشناخته، عملاً نتیجه فنی متفاوتی در پی نخواهد داشت. به عبارت دیگر، صرف شناسایی مکانیسم بیولوژیک، تعیین ساختار متابولیت و مورد ادعا قراردادن آن، در واقع چیزی بیش از توضیح متفاوت از آنچه که قبلاً ناآگاهانه مورد استفاده قرار می‌گرفته، نیست.

بنابراین در ارزیابی و احراز شرط تازگی باید وسیله (ماده یا ترکیب) و اثر فنی (اثر بیولوژیک) به طور توأمان مد نظر قرار گیرند. با پذیرش چنین پنداری می‌توان گفت چنانچه در دانش پیشین یک ماده یا ترکیب با اثر درمانی مشخص وجود داشته باشد، صرف شناسایی ماده یا ترکیب با ساختار شیمیایی متفاوت برای به دست آوردن همان اثر درمانی یا اثر بیولوژیک، باید با ایراد فقدان تازگی مواجه شود، لذا در چنین مواردی باید تدقین شود آیا اختراع مورد ادعا، متضمن مکانیسم اثر جدیدی است یا اینکه صرفاً تعریف جدید از یک مکانیسم اثر شناخته‌نشده قبلی به شمار می‌آید؟ در مقابل، چنانچه در ارزیابی شرط تازگی به این واقعیت توجهی نشود که متابولیت مورد ادعا با مصرف پیش‌دارو، از طریق متابولیسم کبدی در بدن بیماران تولید می‌شود و از این طریق، صرفاً به دلیل ساختار شیمیایی متفاوت آن، راه برای ثبت اختراع هموار شود، می‌توان گفت شاهین عدالت به کژی گراییده است، زیرا حمایت قانونی از اثری فنی که به خودی خود در دانش پیشین وجود دارد، به معنای ثبت اختراع مضاعف خواهد بود، به طوری که در چنین حالتی اختراع مورد ادعا چیزی جز افشای ویژگی‌های ناشناخته اثر بیولوژیک ماده شناخته‌شده نیست و متابولیت مورد ادعا از نظر فایده‌مندی و اثر درمانی تفاوتی با پیش‌دارو ندارد.

البته محاکم آمریکا در برخی از پرونده‌ها (۵۵-۵۴) بر مبنای نظریه محصول طبیعت (Product of Nature) متابولیت‌های فعال را غیر قابل ثبت اعلام نموده‌اند. منطق این موضع بر این مبنا استوار است که مورد ادعا قراردادن متابولیت‌های به وجودآمده در اثر متابولیسم طبیعی بدن، پس از آگاهی از

مکانیسم اثر دارو، صرفاً شناسایی یا کشف پدیده طبیعی است که دسترسی به آن، برای عموم آزاد است.

۲. رویکرد افتراقی (هند): در هند، به موجب قسمت اول بند «d» ماده ۳ قانون ثبت اختراع این کشور، صرف شناسایی شکل جدید ماده شناخته شده که منجر به ارتقای اثربخشی آن ماده نشود، اختراع قابل ثبت به شمار نمی‌آید. همچنین به موجب شرح ذیل این بند، نمک‌ها، استرها، اترها، پلی‌مورها، متابولیت‌ها، شکل جداسازی‌شده، اندازه ذره، ایزومرها و ترکیب ایزومرها، کمپلکس‌ها، ترکیب‌ها و سایر مشتقات ماده شناخته‌شده در صورتی قابلیت ثبت خواهند داشت که از نظر ویژگی‌های مربوط به اثربخشی به طور قابل ملاحظه‌ای متفاوت از ماده شناخته شده باشند، در غیر این صورت، به عنوان ماده‌ای یکسان با ماده شناخته‌شده تلقی شده و غیر قابل ثبت خواهند بود. در رابطه با مفهوم «ارتقای اثربخشی» نیز ذکر این نکته ضروری است که در اتحادیه اروپا و آمریکا تعریف قانونی یا قضایی از این اصطلاح وجود ندارد. در مقابل، اگرچه قانون هند نیز تعریفی از این اصطلاح به دست نمی‌دهد، لیکن رویه قضایی (۲) این کشور ارتقای اثربخشی را توانایی ایجاد اثر درمانی مطلوب در بدن برای درمان بیماری یا به تعبیر دیگر، بهبود اثربخشی درمانی در سطح مولکولی و سلولی تعریف نموده است.

در مجموع، برخلاف رویکرد اتحادیه اروپا و آمریکا که با تبعیت از رویکرد سنتی و متمرکز صرف، بر ارزیابی انطباقی شرط تازگی و گام ابتکاری، قابلیت ثبت مشتقات جدید ماده شناخته‌شده را مورد بررسی قرار می‌دهند، رویکرد قانونی هند در چنین مصادیقی به نحوی است که صرف نظر از بررسی ثانویه شرط تازگی و گام ابتکاری، ضرورتاً با احراز شرط ویژه و مقدماتی ارتقای اثربخشی و تفاوت قابل ملاحظه ویژگی‌های آن در قیاس با ماده شناخته‌شده، مشتق مورد نظر را به عنوان یک موضوع واجد شرط (Eligible Subject Matter) جهت ثبت در قالب نظام ثبت اختراع و خارج از دامنه مستثنیات مشابه مطروحه در بند «d» ماده ۳ قانون ثبت اختراع این کشور تلقی می‌کند، البته بدیهی به نظر می‌رسد که اثبات

شرط مقدماتی یادشده بی‌تأثیر بر ارزیابی بعدی شروط تازگی (به دلیل تلقی و پذیرفته‌شدن مشتق مورد نظر به عنوان شکلی «جدید» از یک ماده شناخته شده) و شرط گام ابتکاری (به دلیل اثبات خصایص متفاوت ناشی از اثربخشی ارتقایافته در مشتق مورد نظر) نیز نمی‌باشد. با این وصف، همچنان لازم به ذکر است برخلاف اتحادیه اروپا و آمریکا، رویکرد هند به نحوی است که در فرآیند ارزیابی‌ها اساساً توجهی به شباهت یا تفاوت ساختار شیمیایی مشتق جدید با ماده یا داروی شناخته‌شده، نمی‌شود.

بنابراین در این رابطه آنچه که واجد اهمیت می‌باشد، این موضوع است که بسته به مورد، مخترع یا متقاضی ثبت اختراع باید مقدماً در راستای اثبات ارتقای اثربخشی و متفاوت‌بودن ویژگی‌های مربوط به آن، داده‌های آزمایشی مراحل پیش‌بالینی و بالینی را ارائه نماید تا از این طریق امکان ارزیابی و احراز محقق‌بودن شرط ارتقای اثربخشی و متفاوت‌بودن آن فراهم آید. با توجه به این موضوع، اداره ثبت اختراع هند صرف استناد به مطالب مندرج در مقالات و سایر اسناد منتشر شده که بیانگر ارتقای اثربخشی شکل جداسازی‌شده مشتق ماده شناخته‌شده باشد را به عنوان دلیل صدق ادعا تلقی نکرده و اظهارنامه را به این دلیل مردود اعلام می‌کند (۴۳)، لذا انانتیومرها و همچنین متابولیت‌های مصنوعی تولیدشده در محیط آزمایشگاهی در صورت انطباق با الزام پیش‌گفته و ارائه داده‌های آزمایشی مثبت ادعا قابل ثبت به شمار می‌آیند، لیکن با توجه به اینکه در متابولیت‌های حاصل از متابولیسم طبیعی بدن، ارتقای اثربخشی مجال بروز نمی‌یابد، به نحوی که میزان اثربخشی متابولیت و پیش‌دارو در هر حال یکسان است و صرفاً با شناسایی مکانیسم اثر دارو، ماده‌ای با ساختار شیمیایی متفاوت مورد ادعا قرار می‌گیرد، به دلیل عدم انطباق چنین ادعایی با سنج‌های قانونی، نمی‌توان قابلیت ثبت آن را متصور شد.

در این رابطه لازم به ذکر است که پیش از اصلاح قانون ثبت اختراعات هند در سال ۲۰۰۵ محاکم و اداره ثبت اختراع این کشور متابولیت‌های فعال حاصل از متابولیسم طبیعی بدن را با استناد به نظریه محصول طبیعت غیر قابل ثبت می‌دانستند

(۵۱)، لیکن پس از اصلاحات به عمل‌آمده، بدون عنایت به فرآیندی که متابولیت از آن ناشی می‌شود، قابلیت ثبت آن منوط به ارتقای اثربخشی شناخته شده است، لذا رویکرد قانونی هند از این منظر که تفاوتی میان متابولیت‌های حاصل از متابولیسم طبیعی بدن و متابولیت‌های مصنوعی تولیدشده در محیط آزمایشگاهی قائل نشده است، قابل انتقاد به نظر می‌رسد.

علاوه بر این، یک ماده شناخته‌شده ممکن است واجد مشتقات مختلفی، نظیر نمک، پلی‌مورف و انانتیومر باشد که هر کدام متضمن سطح بالاتری از اثربخشی در قیاس با ماده شناخته شده باشند. در چنین وضعیتی، چنانچه تقاضای ثبت اختراع هر از مشتقات پیش‌گفته یکی پس از دیگری مطرح شود، چگونگی ارزیابی و احراز شرط ارتقای اثربخشی و متفاوت‌بودن ویژگی‌های آن، با چالش جدی مواجه است.

برای نمونه چنانچه انانتیومر جداسازی‌شده از یک ترکیب رهبر با پیکربندی خاص مورد ادعا قرار گرفته و با احراز شرط ارتقای اثربخشی و تفاوت در ویژگی‌ها با موفقیت ثبت شود، پرسش مهم این است که در صورت مورد ادعا قرارگرفتن مشتق دیگری از همان ترکیب رهبر، نظیر پلی‌مورف جدید، شرط ارتقای اثربخشی شناخته شده و تفاوت در ویژگی‌های آن باید با ملحوظ‌داشتن میزان اثربخشی ترکیب رهبر مورد ارزیابی قرار گیرد یا انانتیومر؟ به دیگر سخن، با توجه به منطوق بند «d» ماده ۳ قانون مرقوم، ترکیب رهبر افشاشده در دانش پیشین، به عنوان ماده شناخته‌شده تلقی می‌شود، لذا در صورتی که انانتیومر جداسازی‌شده از آن ترکیب مورد ادعا قرار گیرد، ارزیابی و احراز شرط ارتقای اثربخشی و تفاوت قابل ملاحظه ویژگی‌های آن، باید با ملحوظ‌داشتن سطح اثربخشی ترکیب رهبر انجام شود، به نحوی که ترکیب رهبر به عنوان محور مقایسه قرار داده شده و سطح اثربخشی انانتیومر مورد ادعا و تفاوت در ویژگی‌های آن با ترکیب رهبر مورد سنجش قرار می‌گیرد.

با این وجود، در صورتی که پس از ثبت انانتیومر به عنوان مشتق اول، پلی‌مورف جدید به عنوان مشتق دوم مورد ادعا قرار گیرد، مشخص نیست ارزیابی شرط ارتقای اثربخشی

پلی‌مورف باید با ملحوظ‌داشتن سطح اثربخشی ترکیب رهبر مورد مقایسه قرار گیرد یا انانتیومر؟ در این مورد، آیا ترکیب رهبر همچنان به عنوان «ماده شناخته‌شده» تلقی می‌شود یا انانتیومر جایگزین آن می‌شود؟ توجه به این موضوع از این جهت حائز اهمیت می‌باشد که پلی‌مورف جدید ممکن است در قیاس با ترکیب رهبر واجد سطح بالاتری از اثربخشی باشد و به این دلیل قابل ثبت تلقی شود، لیکن در قیاس با انانتیومر اثربخشی کمتری داشته باشد و غیر قابل ثبت به شمار آید، لذا در رابطه با احراز هر یک از شروط پیش‌گفته، درک آنچه که باید به عنوان «مبنای مقایسه» قرار گیرد، از اهمیت زیادی برخوردار است.

دستورالعمل سال ۲۰۱۹ اداره ثبت اختراعات این کشور در این خصوص رهنمودی را ارائه نمی‌کند (۵۶)، لیکن دستورالعمل سال ۲۰۰۸ به صورت مطلق مقرر می‌داشت در چنین حالتی باید شکل جدید اولیه (انانتیومر) مبنای مقایسه قرار گیرد نه ترکیب پایه (ترکیب رهبر) (۵۶)، لذا در حالت عادی احراز شرط ارتقای اثربخشی و تفاوت قابل ملاحظه ویژگی‌های آن باید با مقایسه میان سطح اثربخشی ترکیب رهبر به عنوان ماده شناخته‌شده و مشتق مورد ادعا انجام شود، لیکن در صورتی که پس از ثبت اختراع مشتق اول، مشتق دیگری از آن ماده مورد ادعا قرار گیرد، بررسی شرط ارتقای اثربخشی باید با ملحوظ‌داشتن سطح اثربخشی مشتق اول ثبت شده و مشتق مورد ادعا عملی شود.

رویکرد پیش‌گفته از دو جهت قابل انتقاد به نظر می‌رسد، نخست اینکه مقایسه میان سطح اثربخشی دو مشتق در صورتی ممکن است که هر دو واجد کاربرد درمانی یکسانی باشند، لذا در صورتی که به طور مثال انانتیومر به عنوان مشتق اول واجد کاربرد درمانی آنتی‌هیستامین باشد و پلی‌مورف به عنوان مشتق دوم برای درمان اسپاسم عضلانی مورد استفاده قرار گیرد، به دلیل تفاوت در نوع اثربخشی دو مشتق یادشده، سطح اثربخشی یکی را نمی‌توان با دیگری مقایسه کرد و به تبع آن، شرط ارتقای اثربخشی و متفاوت بودن ویژگی‌های آن را احراز نمود، لذا به نظر می‌رسد چنین

رویکردی در مواردی می‌تواند کارآیی داشته باشد که کاربرد درمانی دو مشتق یا به تعبیر دیگر، نوع اثربخشی آن‌ها یکسان باشد. علاوه بر این، رویکرد پیش‌گفته با منطوق بند «د» ماده ۳ قانون مرقوم نیز در تضاد است، زیرا به موجب قید ابتدای این مقرر، شکل جدید «ماده» شناخته‌شده باید منجر به ارتقای اثربخشی آن «ماده» شود، لذا برای احراز شرط ارتقای اثربخشی باید سطح اثربخشی ماده شناخته‌شده محور مقایسه قرار گیرد. به دیگر سخن، از آنجایی که مشتق یک ماده شناخته‌شده، حتی پس از ثبت نیز «مشتق» تلقی می‌شود، نمی‌توان شرط ارتقای اثربخشی را از طریق مقایسه یک مشتق با مشتق دیگر، مورد سنجش قرار داد و در هر حال، باید ماده شناخته‌شده به عنوان ترکیب پایه، محور قیاس باشد.

۳. سکوت قانونی و انفعال رویه قضایی (ایران): رویکرد قانونی ایران در رابطه با قابلیت حمایت از مشتقات جدید ماده یا داروهای شناخته‌شده و شیوه ارزیابی شرط تازگی و گام ابتکاری را می‌توان با استناد به مقررات قانون ثبت علائم و اختراعات مصوب اول تیرماه ۱۳۱۰ شمسی (کمیسیون قوانین عدلیه)، قانون ثبت اختراعات، طرح‌های صنعتی و علائم تجاری سال ۱۳۸۶ و قانون حمایت از مالکیت صنعتی مورد واکاوی و بررسی قرار داد.

با توجه به مواد مختلف قانون سال ۱۳۱۰ چنین استنباط می‌شود که مشتقات جدید داروهای شناخته‌شده اختراعی قابل ثبت به شمار می‌آیند. به عنوان نمونه در بند ۲ ماده ۲۷ قانون مرقوم، «اعمال وسائل موجوده به طریق جدید برای تحصیل یک نتیجه یا محصول صنعتی یا فلاحتی» اختراعی قابل ثبت اعلام شده بود، لذا با عنایت اولیه بر پذیرفته‌بودن مفهومی موسع برای واژه «صنعت» و قابلیت تعمیم آن به صنعت دارویی، انانتیومر جداسازی‌شده از مخلوط راسمیک از این حیث منطبق با قید «اعمال وسائل موجوده به طریق جدید برای تحصیل یک نتیجه یا محصول صنعتی» مندرج در بند ۲ ماده ۲۷ قانون مرقوم به شمار آمده و به این دلیل اختراعی قابل ثبت تلقی می‌آید، لیکن علاوه بر سکوت

قانونگذار در رابطه با شیوه ارزیابی شرط تازگی و گام ابتکاری، رویه قضایی نیز مجال ورود به این موضوع را نیافته بود.

افزون بر این، بند ۳ ماده ۲۸ قانون یادشده، صرفاً فرمول‌ها و ترتیبات دوائی را از حیطه اختراعات قابل ثبت استثنا کرده بود که هیچ یک از دو اصطلاح پیش‌گفته به دلیل حصری بودن شامل مشتقات جدید دارویی نمی‌شدند. در این رابطه رأی وحدت رویه شماره ۶۱۵ مورخ ۱۳۷۶/۰۱/۱۹ نیز فرمول‌ها و ترتیبات دوائی را ناظر به مواد و اجزای تشکیل‌دهنده هر دارو تلقی نموده و مشمول بند ۳ ماده ۲۸ به شمار آورد، لذا با توجه به اینکه شکل «خالص‌سازی‌شده» از نظر مفهومی و مصادیقی فرمول، ترتیبات و یا ترکیب دارویی به شمار نیامده، از این حیث نیز به نظر می‌رسد انانتیومر جداسازی‌شده موضوعی قابل ثبت بوده و مشمول مستثنیات قانونی نمی‌شد. در این رابطه، لازم به ذکر است که در زمان حکومت قانون سال ۱۳۱۰، اگرچه انانتیومر در شکل جداسازی‌شده، به تنهایی مورد ثبت قرار نگرفته است، لیکن بر اساس نتایج حاصل از جستجوی به عمل آمده در وبگاه اداره مالکیت معنوی (۵۷)، در یک مورد «نمک قلیایی جامد خالص (-) انانتیومر ۵ به همراه متوکسی-۲-۴-متوکسی-۳-۵-دیمتیل-۲-پیریدینال)متیل<سولفینیل>-H₁ بنزیمیدوزال و یک حامل قابل قبول دارویی» در قالب ادعای فرمولاسیون یا فرمول‌بندی دارویی، جهت مصرف خوراکی برای متوقف کردن ترشح اسید گاستریک و التهاب، در سال ۱۳۷۹ به ثبت رسیده و گواهی ثبت اختراع نیز به شماره ۳۱۱۶۲ مورخ ۱۳۷۹/۱۱/۱۰ برای شرکت دارویی آسترا زکا (Astrazeneca) صادر شده است.

با این وجود، متابولیت فعال را نمی‌توان با انانتیومر جداسازی‌شده همسان پنداشت و قائل به قابلیت ثبت آن شد، زیرا وفق ماده ۳۷ همان قانون و تبصره آن، یکی از شروط ماهوی اختراع، جدیدبودن به معنای منتشرنشدن و یا مورد عمل یا استفاده واقع‌نشدن در ایران یا خارج از کشور، می‌باشد. همانطور که قبلاً عنوان شد، با مصرف پیش‌دارو توسط بیمار، متابولیت فعال در بدن شکل گرفته و اثر فنی لازم بروز می‌کند، لذا اگرچه متابولیت و ساختار شیمیایی آن در دانش پیشین ناشناخته می‌باشد، لیکن صرف تشکیل آن در بدن

بیماران به واسطه متابولیسم طبیعی، به نوعی «استفاده عملی» به شمار آمده و موضوع را جزئی از دانش پیشین و مشمول ایراد فقدان شرط تازگی می‌نمود، البته به نظر می‌رسد متابولیت فعال به تولیدشده در محیط آزمایشگاهی در صورتی که منجر به یک نتیجه یا محصول صنعتی جدید می‌شد، با همان استدلالی که در رابطه با انانتیومرهای خالص‌سازی‌شده بیان شد، اختراعی قابل ثبت به شمار می‌آمد.

با تصویب قانون ثبت اختراعات، طرح‌های صنعتی و علائم تجاری سال ۱۳۸۶ نیز به نظر می‌رسد هر یک از اختراعات ثانویه دارویی، در صورت انطباق با شروط ماهوی، اختراعی قابل ثبت به شمار می‌آیند، لیکن پیش از بررسی موضوع از حیث انطباق با شروط یادشده، لازم است در نخستین گام موضوع اختراع‌پذیری (Patentability) انانتیومر جداسازی‌شده به عنوان یکی از مصادیق برجسته اختراعات ثانویه دارویی، مورد بررسی قرار گیرد.

با عنایت به منطوق ماده ۱ قانون سال ۱۳۸۶ که مقرر می‌دارد، «اختراع نتیجه فکر فرد یا افراد است که برای اولین بار فرآیند یا فرآورده‌ای خاص را ارائه می‌کند و مشکلی را در یک حرفه، فن، فناوری، صنعت و مانند آن‌ها حل می‌نماید» می‌توان گفت با ملحوظداشتن ارکان قانونی تعریف اختراع در ماده مرقوم، انانتیومر جداسازی‌شده، باید به عنوان فرآیند یا فرآورده‌ای ارائه شده و بسته به مورد، در قالب یکی از موارد پیش‌گفته، مورد ادعا قرار گیرد تا مقدماً مشمول تعریف اختراع گردد. به دیگر سخن، فرآیند یا فرآورده‌بودن به عنوان دو مصداق حصری و مبنایی اختراع‌پذیری به شمار آمده و باید پیش از بررسی شروط ماهوی مورد بررسی قرار گرفته و احراز شود.

با عنایت به ماهیت موضوع مورد نظر و نیز مقررات قانونی، به این دلیل که ثبت انانتیومرها در اشکال متفاوت ماهیتی فیزیکی داشته و از سنخ روش انجام امور یا شیوه دستیابی به یک نتیجه، که ماهیتی غیر مادی داشته و از سنخ آگاهی و امور شناختی می‌باشند، نیستند، لذا «فرآیند» به شمار نیامده و لزوماً باید در قالب ادعای فرآورده طرح شوند، البته ممکن است یک موضوع فرآورده یا فرآیند به شمار آید، ولیکن به دلیل وجود مبانی یا جهات خاص، همانند موضوعات مصرح در

ماده ۴ قانون سال ۱۳۸۶ از حیطه اختراعات قابل ثبت، استثنا شود. با ملحوظداشتن منطوق ماده ۴ قانون مرقوم و موارد و مصادیق حصری استثناسده، اشکال یا مشتقات جدید مواد یا داروهای شناخته شده از حیطه اختراعات قابل ثبت استثنا نشده و چنانچه در قالب ادعای فرآورده مطرح شوند، در صورت انطباق با شروط ماهوی، اختراعی قابل ثبت به شمار می آیند، البته همانطور که عنوان شد، این موضوع در صورتی صادق است که انانتیومرهای جداسازی شده در قالب ادعای فرآورده مطرح شوند، زیرا در صورت مورد ادعا قراردادن انانتیومر در قالب ادعای فرآیند درمانی، به دلیل «روش معالجه بیماری انسان» تلقی شدن آنچه که مورد ادعا قرار گرفته است، موضوع مشمول ممنوعیت های قانونی ناشی از بند «ج» ماده ۴ قانون پیش گفته خواهد شد، البته در مقابل نیز لازم به ذکر است، برخلاف انانتیومرهای جداسازی شده، «روش» یا «شیوه» جداسازی انانتیومر در صورتی مشمول گستره مفهومی اختراع خواهد شد که در قالب ادعای «فرآیند» مطرح شود، زیرا «روش» جداسازی انانتیومر از مخلوط راسمیک از طرق فنی متعدد همچون انتخاب فرایندهای کریستالیزاسیون، استفاده از نانو لوله های کربنی و...، به دلیل ماهیت خاص آن، که مجموعه اقداماتی می باشد که با هدف فنی معین و قابل اعمال بر یک موضوع مشخص در راستای نیل به نتیجه یا دستاوری خاص است، قابل طرح در قالب ادعای فرآیند می باشد.

با عنایت به منطوق ماده ۱ قانون سال ۱۳۸۶، رکن دیگر اختراع پذیری این است که به واسطه موضوع مورد نظر، «مشکلی در یک حرفه، فن، فناوری، صنعت و مانند آن ها حل شود.» با ملحوظداشتن قید یادشده، در وهله اول چنین به نظر می رسد که به واسطه وجود پیشین مخلوط راسمیک، مشکل فنی در گذشته حل شده است و جداسازی و ارائه انانتیومر با کاربرد درمانی یکسان، مشکل نوینی را حل نخواهد کرد و به این دلیل، می توان گفت موضوع اختراع پذیری انانتیومرهای جداسازی شده، قضیه دال بر سلب محمول از موضوع، به دلیل عدم تحقق موضوع بوده و به واسطه عدم

وجود مشکل فنی و عدم نیاز به حل آن در دانش پیشین، امری سالبه به انتفای موضوع به شمار می آید. با این وجود، همانطور که پیش از این نیز عنوان شد، دارو در شکل مخلوط راسمیک، واجد سمیت و عوارض جانبی قابل توجه است، لذا صرف وجود سمیت و عوارض جانبی به معنای وجود مشکل فنی می باشد که تاکنون راه حلی برای آن ارائه نشده است. افزون بر این، امکان ارائه ماهیت درمانی جدید با اثربخشی بسیار بالاتر و سمیت و عوارض جانبی کمتر در قیاس با راه حل سابق (مخلوط راسمیک)، فی نفسه به این معنا است که با ثبت پیشین مخلوط راسمیک، هدف مقنن که همان «حل مشکل فنی» است به طور کامل محقق نشده است و «مشکل فنی» مورد نظر به دلیل عدم تناسب راه حل سابق با آن، اگرچه نه در شکل و ویژگی های اولیه خود، لیکن در شکل تغییر یافته و جدید پابرجا است. بنابراین به واسطه جداسازی انانتیومر و حذف سمیت و عوارض جانبی احتمالی و ارتقای اثربخشی، امکان حل کامل یک مشکل فنی یا به تعبیر دیگر، مداوای کامل یک بیماری در مدت زمان کوتاه تر و بدون عوارض جوانبی ناخواسته فراهم خواهد شد. علاوه بر این، قید «برای اولین بار» که در ماده ۱ قانون مندرج است، معطوف به فرآیند یا فرآورده خاص می باشد نه حل مشکل در یک حرفه، بنابراین ممکن است یک مشکل فنی به واسطه ارائه نخستین فرآیند یا فرآورده خاص حل شود، لیکن متعاقباً فرآیند یا فرآورده خاص دیگری برای حل همان مشکل، از طریق و کیفیات متفاوت تری ارائه شود، لذا در هر دو مورد فرآیند یا فرآورده برای «اولین بار» ارائه شده اند. لازم به ذکر است که رویه قضایی نیز قید «برای اولین بار» را ناظر به فرآیند یا فرآورده خاص به شمار آورده و آن را معطوف به قید «حل مشکل» نمی داند. به طور مثال، در پرونده به شماره ۹۴۰۹۹۸۰۲۲۶۳۰۰۵۱۱ شعبه ۳ دادگاه عمومی حقوقی مجتمع قضایی شهد بهشتی تهران، دعوایی به خواسته «ابطال گواهی ثبت اختراع مربوط به طراحی منبع یونیزاسیون تخلیه کرونا در مد منفی بودن مزاحمت یون های NOX به شماره ۷۹۲۵۳» با این ادعا مطرح شده بود که اختراع مورد نظر،

کپی و تقلید و اقتباس از ۴ فقره گواهی اختراع خواهان است و فاقد هرگونه جنبه نوآوری و تازگی می‌باشد. به دلیل فنی بودن موضوع و نیز در راستای احراز واقع، موضوع به کارشناسی ارجاع شده و کارشناس نیز پس از بررسی، بر عدم شباهت اختراع مورد نظر با اختراع خواهان نظر داده و علیرغم الهام از اختراعات خواهان، آن را واجد جنبه نوآوری تلقی و اعلام می‌دارد. به این دلیل، دادگاه به موجب دادنامه شماره ۹۵۰۹۹۷۰۲۲۶۳۰۰۶۲۵ مورخ ۱۳۹۶/۰۶/۲۹ ضمن تلقی اختراع خوانده به عنوان یک اختراع متفاوت و مستقل از اختراع خواهان، آن را واجد خصیصه نوآوری دانسته و حکم بر بطلان دعوای خواهان صادر می‌کند. با تجدید نظرخواهی از دادنامه مورد نظر، پرونده به شعبه ۱۰ دادگاه تجدید نظر استان تهران ارجاع و شعبه یادشده نیز به موجب دادنامه شماره ۹۶۰۹۹۷۰۲۲۱۰۰۰۹۸۹ مورخ ۱۳۹۶/۰۸/۱۵ با ذکر عین منطوق ماده ۱ قانون سال ۱۳۸۶ در متن دادنامه، قید «برای اولین بار» در تعریف اختراع را مربوط به فرآیند یا فرآورده خاص و نه حل مشکل در یک حرفه به شمار آورده و ضمن اذعان به این موضوع که «چنانچه مشکلی در حرفه، فن، صنعت و مانند آن به واسطه یک فرآیند یا فرآورده خاص حل گردد، حل همان مشکل به واسطه فرآیند یا فرآورده خاص که برای اولین بار ارائه گردد، آن فرآیند یا فرآورده را از تعریف اختراع خارج نمی‌نماید» اقدام به رد تجدید نظرخواهی و تأیید دادنامه تجدید نظر خواسته کرده است (۵۸).

با عنایت به مطالب عنوان شده، می‌توان گفت سیاست تقنینی و قضایی ایران در قیاس با کشورهای موضوع مورد مطالعه صرفاً در خصوص اختراع‌پذیری انانتیومرهای جداسازی شده همسان می‌باشد، لیکن در رابطه با شیوه ارزیابی و احراز شروط ماهوی ثبت اختراع همانطور که در ادامه عنوان خواهد شد، تفاوت قابل توجه دارد، زیرا از یکسو، در قانون سال ۱۳۸۶ همانند قانون هند، قید خاص و ممتاز «ارتقای اثربخشی شناخته شده» پیش‌بینی نشده است تا از طریق با اثبات وجود آن، شروط تازگی و گام ابتکاری محقق فرض شوند، از دیگرسو، علاوه بر سکوت قانون سال ۱۳۸۶، رویه قضایی نیز مجال ورود به بحث اختراعات دارویی ثانویه را نیافته است تا

همانند محاکم اتحادیه اروپا و آمریکا قواعد مرتبط با ارزیابی را ایجاد و به تدریج بسط و توسعه دهد، لذا از آنجایی که تبعیت از رویکرد افتراقی، نظیر نظام خاصی که در هند پی‌افکنده شده است، نیاز به تقنین دارد و بدون تصریح مقنن، رویه قضایی امکان تبعیت از آن را ندارد، می‌توان گفت در صورت مطرح شدن ادعای انانتیومر جداسازی شده، محاکم و اداره مالکیت معنوی باید از رویکرد سنتی تبعیت کرده و به تدریج قواعد و ضوابط خاص ارزیابی شروط ماهوی اختراع را در این رابطه توسعه دهد.

در حال حاضر، در خصوص شرط تازگی انانتیومر، با عنایت به بند «ه» ماده ۴ قانون که فقدان یا زوال تازگی را منوط به پیش‌بینی موضوع از طریق انتشار کتبی، شفاهی، استفاده عملی و یا هر طریق دیگر نموده است، می‌توان گفت انانتیومر در شکل جداسازی شده واجد شرط تازگی می‌باشد و صرف افشای راسمیک و نیز این موضوع که از لحاظ نظری، امکان یا قابلیت تفکیک و جداسازی انانتیومرها از راسمیک وجود دارد، خللی در ارزیابی شرط تازگی نخواهد داشت، زیرا افشای راسمیک در دانش پیشین به خودی خود به معنای افشای هر یک از انانتیومرهایی که با پیکربندی خاص در بطن آن قرار دارند، نیست، مگر اینکه انانتیومر مورد ادعا سابقاً به طرق یادشده در شکل خالص یا جداسازی شده افشا شده باشد. با این وجود، ممکن است دانش پیشین عاری از انانتیومر در شکل جداسازی شده باشد، لیکن صراحت آموزه‌ای فنی، موضوع را با ایراد فقدان تازگی مواجه سازد. برای نمونه، نوشته‌ای وجود داشته باشد که شیوه خاص و متفاوت جداسازی انانتیومر مورد ادعا با پیکربندی خاص را تشریح نماید. در چنین وضعیتی علیرغم عدم وجود بالفعل انانتیومر در شکل جداسازی شده، می‌توان آن را نتیجه اجتناب‌ناپذیر یک روش توصیف شده در دانش پیشین تلقی نمود. علاوه بر این، چنانچه دانش پیشین متضمن افشای پیرامون شناسایی، اندازه‌گیری و نامگذاری انانتیومرها به D، d، L، l، مثبت (+) یا منفی (-) باشد، جداسازی و مورد ادعا قرار دادن هر یک از انانتیومرها با پیکربندی‌های یادشده، به دلیل «پیش‌بینی شدن» آنچه که مورد ادعا قرار گرفته است، با ایراد فقدان شرط تازگی

مواجه خواهد شد، البته در صورت احراز افشا نیز باید مشخص شود آیا افشای به عمل آمده قادرساز (Enabling Disclosure) می باشد و امکان اجرای اختراع مورد ادعا را برای فرد ماهر فراهم می سازد یا خیر. در خصوص انانتیومرها احراز قادرساز بودن افشا در گرو پاسخ به این پرسش است که آیا بر مبنای افشای به عمل آمده، امکان جداسازی و تولید انانتیومر با اثربخشی ارتقا یافته یا حذف سمیت و عوارض جانبی، در سطحی که متقاضی ثبت اختراع مدعی آن است، وجود دارد؟

در صورت احراز شرط تازگی، در راستای احراز شرط گام ابتکاری، با عنایت به ماده ۲ قانون یادشده، انانتیومر جداسازی شده با ویژگی های درمانی مورد ادعا نباید برای دارنده مهارت عادی، معلوم و آشکار باشد. با این وجود، با توجه به سکوت قانونی، ضوابط و معیارهایی که ممکن است در ارزیابی شرط گام ابتکاری اختراعات دارویی ثانویه ملاک عمل قرار گرفته و ذهن دادرسان یا کارشناسان ارزیاب اداره مالکیت معنوی را، بسته به مورد، به بداهت یا ابتکاری بودن آنچه که مورد ادعا قرار گرفته است، رهنمون سازد، در هاله ای از ابهام قرار دارد و انفعال رویه قضایی نیز موضوع را به محاق رانده است. در حقیقت، چنانچه محاکم با دعوایی مواجه شوند که اختراع مورد ادعا یا گواهی نامه صادره مربوط به انانتیومر جداسازی شده باشد، حتی اگر اختراع پذیری و شرط تازگی محرز تلقی شود، احراز شرط گام ابتکاری به دلیل فقدان ضوابط و معیارهای ارزیابی، با موانع و چالش های جدی مواجه خواهد بود. این موضوع به ویژه از این جهت حائز اهمیت است که موافق با ماده ۳ قانون آیین دادرسی دادگاه های عمومی و انقلاب (در امور مدنی)، در صورتی که قوانین موضوعه کامل یا صریح نبوده یا متعارض باشند یا اصلاً قانونی در قضیه مطروحه وجود نداشته باشد، قضات باید با استناد به منابع معتبر اسلامی یا فتاوی معتبر و اصول حقوقی که مغایر با موازین شرعی نباشد، حکم قضیه را صادر نمایند و نمی توانند به بهانه سکوت یا نقص یا اجمال یا تعارض قوانین از رسیدگی به دعوا و صدور حکم امتناع ورزند، والا مستنکف از احقاق حق شناخته شده و به مجازات آن محکوم خواهند شد. در راستای

یافتن حکم قضیه مطروحه و فائق آمدن بر سکوت قانونی و نیز شناسایی هرگونه رهیافتی که می تواند در این مسیر به کار آید، عنایت به این موضوع ضروری است که به دلیل مستحدثه بودن موضوع اختراعات دارویی ثانویه، به ویژه انانتیومرها و متابولیت های فعال، تاکنون مسأله ای در این خصوص مطرح نشده است تا پاسخی در منابع معتبر اسلامی یا فتاوی معتبر یافت شود. افزون بر این، در موضوعات یادشده، اصول کلی حقوقی قابل تعمیمی به مصادیق تخصصی یادشده وجود ندارد. با این وجود، اگرچه امروزه در اغلب کشورها دکترین منبع مستقیم حقوق محسوب نمی شود و دادگاه ها نمی توانند نظر علمای حقوق را تحت همین عنوان مستند رأی خود قرار دهند، لیکن در حقوق کشور ما نظریات علمای حقوق به صورت محدود تحت عنوان «فتاوی معتبر» به عنوان منبع تکمیلی حقوق پذیرفته شده است (۵۹). بنابراین در صورت طرح و توسعه نظریات اساتید متخصص حقوقدان کشور در خصوص شیوه، معیارها و ضوابط ارزیابی شروط تازگی و گام ابتکاری اشکال یا مشتقات جدید مواد یا داروهای شناخته شده، نظیر انانتیومرها و متابولیت های فعال، محاکم نیز امکان بهره مندی و استناد به آنها را در تصمیمات خود خواهند داشت.

علی ایحال، به نظر می رسد در شرایط کنونی محاکم باید سنجه های مرتبط با ارزیابی شرط گام ابتکاری و نیز معیارها و ضوابط دخیل در این فرآیند را با ملحوظ داشتن ادعایی که مخترع آن را مطرح نموده است، یعنی ارتقای اثربخشی، تعیین نماید. در راستای تعیین شیوه ارزیابی و احراز ارتقای اثربخشی به عمل آمده، محاکم با دو رویکرد موسع و قابل انعطاف و مضیق و سختگیرانه مواجه هستند، به نحوی که انتخاب هر یک از دو رویکرد و پی افکند مسیری مناسب باید با آگاهی کامل از ماهیت، پیچیدگی فنی و اهمیت درمانی این دسته از اختراعات و بسته به مورد، از طریق تضییق یا توسیع دامنه سنجه های ارزیابی انجام شود.

تبعیت از رویکرد کشورهای توسعه یافته و توسیع ضابطه های ارزیابی این نتیجه را در پی خواهد داشت که به واسطه مد نظر

قراردادن هر ویژگی که به طور «مستقیم» یا «غیر مستقیم» با ارتقای اثربخشی مرتبط است و در آن اثر دارد، مانند افزایش میزان حلالیت دارو، بهبود ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی ماده شناخته‌شده، نظیر شکل بتا کریستالی ایماتینیب مسیلات یا به تعبیر دیگر، خاصیت سرعت جریان بهتر، پایداری ترمودینامیکی بهتر، ویژگی جذب رطوبت کمتر و مواردی از این دست، با رواداشتن گشاده‌دستی، ویژگی‌های یادشده به عنوان برتر بودن ویژگی‌های درمانی انانتیومر در قیاس با راسمیک و نهایتاً وجود گام ابتکاری تلقی شده و یا به عنوان یکی از مؤلفه‌های تعیین‌کننده مد نظر قرار گیرد.

در مقابل، اناطه احراز شرط گام ابتکاری به وجود خصیصه‌هایی که صرفاً به طور «مستقیم» در برترتلقی‌شدن ویژگی درمانی مورد ادعا مؤثر هستند، نظیر افزایش میزان جذب دارو یا فراهمی زیستی (Bioavailability) و نیز حذف سمیت و عوارض جانبی که مجموع خصیصه‌های یادشده در کنار هم، می‌تواند به عنوان ارتقای اثربخشی تلقی گردد، تضییق ضابطه‌های ارزیابی را به دنبال داشته و منجر به سختگیری و دقت عمل بیشتر در ارزیابی و احراز ارتقای اثربخشی و نیز عوامل و مؤلفه‌های دخیل در آن خواهد شد، لذا در چنین حالتی، احراز شرط گام ابتکاری مستلزم این است که متقاضی ثبت اختراع یا مخترع علاوه بر ذکر و توصیف شیوه ارتقای اثربخشی و مشخص نمودن عواملی که به طور مستقیم در آن دخالت داشته‌اند، ضمن ارائه داده‌های آزمایشی، سطح قابل قبولی از ارتقای اثربخشی که فراتر از تصورات فرد ماهر باشد را به اثبات برساند.

در صورت تبعیت از هر یک از رویکردهای پیش‌گفته و برطرف نمودن آثار سکوت قانونی در یک پرونده، حتی اگر صدور آرای مشابه را در پی داشته باشد، از آنجایی که رویه قضایی به معنای عام منبع حقوق محسوب نمی‌شود و در حقیقت، راه حل قاضی برای کشف معنای قانون به شمار آمده و خلق قاعده حقوقی را در پی ندارد (۶۰)، بر بنیاد تکلیفی که از ماده ۴ قانون آیین دادرسی مدنی ناشی می‌شود، نه تنها سایر قضات الزامی به تبعیت از رویکرد مورد نظر را ندارند، بلکه حتی قاضی تصمیم‌گیرنده نیز الزامی به پایبندی بر نظر

پیشین خود نداشته و پیوسته امکان عدول از آن را دارد، لذا اصلاح قوانین و مقررات موجود و یا تصویب آیین‌نامه خاص اختراعات دارویی ثانویه، علاوه بر اینکه رویه مشخص در اداره مالکیت معنوی را در پی خواهد داشت، در صورت طرح دعاوی مرتبط نیز مانع از صدور آرای متعارض در موضوع واحد خواهد شد.

البته با ملحوظداشتن بند ۲ ماده ۴ قانون جدید حمایت از مالکیت صنعتی، قابلیت ثبت اختراعات دارویی ثانویه به طور روشن‌تری قابل استنباط است، زیرا در مقررده یادشده صرفاً «کاربرد جدید از فرآورده‌ها یا فرآورده‌های شناخته‌شده» از حیطه اختراعات قابل ثبت استثنایافته و سایر مصادیق اختراعات دارویی ثانویه، از جمله شکل جداسازی‌شده، اندازه ذره، کمپلکس‌ها، ترکیب‌ها، شکل یا مشتقات جدید ماده یا داروی شناخته‌شده، دوزها و فرمولاسیون‌ها مشمول چنین ممنوعیتی تلقی قرار نگرفته و از این حیث، قابلیت ثبت آن‌ها به راحتی قابل استنباط است. با این وجود، همانند قانون سال ۱۳۱۰ و ۱۳۸۶، در قانون جدید نیز مقرره‌ای که به طور خاص و هدفمند موضوع چگونگی احراز شرط تازگی و گام ابتکاری در این قبیل مصادیق را تبیین، تصریح و تسهیل نماید، مورد پیش‌بینی قرار نگرفته است و همانند گذشته بار برطرف نمودن این کاستی عمدتاً بر دوش رویه قضایی خواهد بود. با این وجود، از آنجایی که قانون جدید متکفل زدودن کاستی‌ها و روزآمدکردن قوانین و مقررات قبلی است، عنایت به ماهیت خاص این دسته از اختراعات و اصلاح مقررات و پیش‌بینی ضوابط و سنجه‌های مرتبط با چگونگی ارزیابی الزامات قانونی پیش‌گفته موضوعی حائز اهمیت به شمار می‌آید، البته در صورتی که دامنه شمول آیین‌نامه‌های اجرایی قانون جدید فراتر از مفاد خود قانون تلقی نشود، به استناد ماده ۲۷ قانون یادشده امکان تنظیم و تصویب آیین‌نامه بررسی و احراز شرایط ثبت اختراع مصادیق خاص، اولویت‌دار و مورد نیاز دارویی ثانویه به شرح بررسی و تحلیل شده در این مقاله وجود دارد.

افزون بر این، شایان ذکر است که اتخاذ رویکرد مشخص در خصوص شیوه ارزیابی شرایط ثبت اختراع در درازمدت علاوه

بر ایجاد «انگیزه» در کنشگران این حوزه، راه را برای دستیابی جامعه به نسخه مؤثر و ایمن‌تر داروها و نیز تحقق اهداف مندرج در بندهای یک و نهم اصل ۴۳ قانون اساسی و بندهای ۵ و ۶ سیاست‌های کلی سلامت اِلاغی مقام معظم رهبری، مبنی بر ایجاد و تقویت زیرساخت‌های مورد نیاز برای تولید فرآورده‌های دارویی و تأمین فرآورده‌های بهداشتی «ایمن» همراه با رعایت استانداردهای ملی و معیارهای منطقه‌ای و جهانی هموار خواهد کرد. برای نمونه، ممکن است دارویی برای درمان اختلال کم‌توجهی - بیش‌فعالی (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) توسط یک شرکت داروسازی بیگانه در شکل راسمیک توسعه یافته و روانه بازار شده باشد. در این مورد، ممکن است عموم بیماران ایرانی از دارو استفاده نمایند، لیکن در دسته خاصی از بیماران، علائم بالینی، نشان‌دهنده سمیت ناشی از نفوذ دارو به سد خونی مغزی باشد و به این دلیل، استفاده از دارو منجر به بروز حالت تهوع شدید در این دسته از بیماران شود. در همین خصوص شایان ذکر است که در فرآیند انجام مطالعات و آزمایش برای اثبات هم‌ارزی زیستی و فراهمی زیستی داروهای ژنریک ممکن است سمیت دارو یا آثار نامطلوب دیگر به دلیل کوچک‌بودن جمعیت موضوع مطالعه هویدا نباشد، لذا می‌توان انجام مطالعات بعدی توسط شرکت‌های داروسازی داخلی برای پی‌بردن به علت بروز سمیت و در نتیجه برطرف‌نمودن آن از طریق ارتقای اثربخشی دارو را گامی شگرف در راستای نوآوری و ارتقای سطح بهداشت عمومی و تسهیل دسترسی به داروهای با سطح اثربخشی مطلوب تلقی نمود. در این رابطه به عنوان نمونه می‌توان آنزیم «CYP3A4» را به عنوان علت تامه بروز سمیت دارو مد نظر قرار داد که به طور عمده در کبد و روده یافت می‌شود و وظیفه اکسیدکردن مولکول‌های کوچک خارجی آلی (Xenobiotics)، مانند سموم یا مواد مخدر و داروها را بر عهده دارد تا از طریق متابولیسم آن‌ها را از بدن خارج کند. در این مورد، چنانچه آزمایش‌های بعدی نشان‌دهنده این واقعیت باشند که آنزیم R در غلظت‌های بسیار بالاتری در بیماران ایرانی یا نواحی خاصی از کشور وجود

دارد و دارو به طور کامل توسط آنزیم «CYP3A4» در کبد متابولیزه نمی‌شود، در این صورت شرکت‌های داخلی از تفاوت معینی در نحوه تأثیر دارو به عنوان یک مخلوط راسمیک بر یک جمعیت در مقابل جمعیت دیگر آگاه خواهند بود، به طوری که این موضوع در خصوص تنوع ژنتیکی در آنزیم CYP3A4 و ارتباط آن با بیماری دیابت نوع ۲ و سایر بیماری‌ها در کشورها یا مناطق خاصی از یک کشور نیز به اثبات رسیده (۶۳-۶۱) و به طور کلی این احتمال وجود دارد که تفاوت در نحوه متابولیزه‌کردن آنزیم R توسط آنزیم کبدی «CYP3A4» در بیماران ایرانی یا نواحی خاص، ناشی از تفاوت ژنتیکی باشد و در اثر این تفاوت ژنتیکی، آنزیم R بسیار کندتر از بیماران دیگر کشورها متابولیزه شود. متابولیسم پایین موجب می‌شود آنزیم R در غلظت‌های بالاتری در بدن تولید شود و از طریق شکسته‌شدن سد خونی مغزی باعث تهوع شدید در بیمار شود. پس از پی‌بردن به علت چنین عارضه‌ای، جداسازی آنزیم S و حذف آنزیم R اقدامی معقول و ضروری خواهد بود. نکته مهم و قابل ذکر در رابطه با اهمیت اختراعات دارویی ثانویه توجه به این واقعیت است که اتخاذ سیاست‌های صحیح در این عرصه می‌تواند مسیر را برای ارتقای اثربخشی و بومی‌سازی بسیاری از داروهای خارجی که مدت حمایت آن‌ها منقضی شده است، هموار سازد.

نتیجه‌گیری

در وضعیت کنونی، کشورهای مورد مطالعه در مواجهه با اختراعات دارویی ثانویه، به ویژه اشکال یا مشتقات جدید مواد یا داروهای شناخته‌شده‌ای نظیر آنزیم‌ها و متابولیت‌های فعال، بسته به مورد، از طریق اقدامات تقنینی و یا رویه قضایی معیارها و ضوابطی که باید در ارزیابی و احراز شرط تازگی و گام ابتکاری این دسته از اختراعات، به کار گرفته شود را تعیین نموده‌اند. در حقیقت، در مواردی که مقرره خاصی پیرامون شیوه ارزیابی شروط ماهوی مرتبط با اختراعات دارویی ثانویه وجود نداشته باشد، رویه قضایی خلأها و کاستی‌های قانونی را زده و به واسطه شناخت ماهیت و

پیچیدگی موضوعات پیش‌گفته، معیارها و ضوابط مشخصی را برای ارزیابی و احراز شروط ماهوی حق اختراع تعیین نموده است. در مقابل، هند از جمله کشورهایی است که با شناخت کامل مصادیق مختلف اختراعات دارویی ثانویه، از طریق اقدامات تقنینی و پیش‌بینی مقرره‌ای خاص، بسته به مورد، برخی از مصادیق را از حیطه اختراعات قابل ثبت استثنا نموده و قابلیت ثبت سایر مصادیق، از جمله اشکال یا مشتقات جدید مواد یا داروهای شناخته‌شده را منوط به وجود شرط ارتقای اثربخشی و تفاوت قابل ملاحظه ویژگی‌های آن در قیاس با ماده شناخته‌شده نموده است و رویه قضایی نیز به تدریج، ضمن تفسیر قیود و شروط قانونی، در مواجهه با موضوعات نوظهور پویایی خود را حفظ کرده است.

رویکرد تقنینی و قضایی ایران در این خصوص به نحوی است که از مقررات قانون سال ۱۳۸۶ اختراع‌پذیری تمام مصادیق اختراعات دارویی ثانویه را می‌توان استنباط نمود، لیکن در قانون جدید حمایت از مالکیت صنعتی (۱۴۰۳ ش.) صرفاً کاربرد درمانی جدید از حیطه اختراعات قابل ثبت استثنا شده و سایر مصادیق، به ویژه انانتیومرهای جداسازی شده، اختراعی قابل ثبت به شمار می‌آیند، لیکن «اختراع‌پذیری» مصادیق پیش‌گفته منوط به مورد ادعا قراردادن آن‌ها در قالب ادعای «فرآورده» بوده و به دلیل ممنوعیت‌های قانونی موجود در رابطه با استثنای «روش‌های درمانی» از حیطه اختراعات قابل ثبت، باید از مورد ادعا قراردادن آن‌ها در قالب ادعای «فرآیند» اجتناب شود.

با این وجود، برخلاف رویکرد کشورهای مورد مطالعه، در قوانین و مقررات کنونی ایران چگونگی ارزیابی و احراز شروط ماهوی اختراعات دارویی ثانویه در هاله‌ای از ابهام وجود دارد، زیرا از یکسو شرط قانونی خاص و ویژه‌ای که علاوه بر اختراع‌پذیری، ضوابط و معیارهایی را برای چگونگی ارزیابی شرط تازگی و گام ابتکاری مشخص نماید و احراز شروط پیش‌گفته را مقید به وجود ویژگی‌های خاصی نظیر ارتقای اثربخشی شناخته‌شده کند، مورد پیش‌بینی قرار نگرفته و از دیگرسو، شاید به دلیل عدم مطرح‌شدن چنین موضوعاتی، رویه قضایی نیز مجال ورود به تعیین معیارها، ضوابط و شیوه

ارزیابی و احراز شروط ماهوی و پی‌اف‌کندن مسیری نوینی که کاستی‌های قانونی را مرتفع سازد را نداشته است، لذا با عنایت به مطالبی که عنوان شد، قوانین و مقررات فعلی نیازمند اصلاح و بازنگری جدی می‌باشد و تا زمانی که از طریق اقدامات تقنینی کاستی‌های کنونی برطرف نشده است، دکترین و رویه قضایی باید با شناخت مصادیق و ماهیت اختراعات دارویی ثانویه، در تعیین شیوه ارزیابی و احراز شروط ماهوی این دسته از اختراعات ابتکار به خرج داده و از این طریق بار زدودن خلأهای قانونی را بر دوش کشد. با این وجود، اگرچه ممکن است قضات در مواجهه با ادعاهای مربوط به اختراعات دارویی ثانویه، بسته به مورد، از طریق توسیع ضابطه‌های ارزیابی و یا تضییق ضابطه‌های ارزیابی، اختلافات موجود در یک پرونده خاص را حل و فصل نمایند، لیکن پیشگیری از صدور آرای متعارض در گرو اصلاح قوانین و مقررات موجود و یا تصویب آیین‌نامه بررسی و احراز شرایط ثبت اختراع مصادیق خاص، اولویت‌دار و مورد نیاز دارویی ثانویه به شرح بررسی و تحلیل‌شده در این مقاله می‌باشد.

در اصلاح قوانین و مقررات کنونی و یا تصویب آیین‌نامه آنچه که باید مد نظر قرار گیرد، این واقعیت است که تبعیت از رویکرد کشورهای توسعه‌یافته و توسیع ضابطه‌های ارزیابی منجر به انعطاف و تسهیل احراز شروط ماهوی شده و گشاده‌دستی در پذیرش ادعاها و صدور گواهی ثبت اختراع را در پی دارد. در مقابل، تعیین شروط و قیودی نظیر ارتقای اثربخشی و تفاوت قابل ملاحظه ویژگی‌های آن در قیاس با ماده شناخته‌شده و نیز تضییق ضابطه‌های ارزیابی، منجر به سختگیری و دقت عمل بیشتر در ارزیابی و احراز ارتقای اثربخشی و نیز عوامل و مؤلفه‌های دخیل در آن خواهد شد و در درازمدت علاوه بر ایجاد «انگیزه» در کنشگران این حوزه، راه را برای دستیابی جامعه به نسخه مؤثر و ایمن‌تر داروها و نیز تحقق سیاست‌های کلان همراه با رعایت استانداردهای ملی و معیارهای منطقه‌ای و جهانی هموار خواهد کرد.

مشارکت نویسندگان

علیرضا جباری: جمع‌آوری داده‌ها، تحلیل داده‌ها و تحریر مقاله.
محمدرضا پروین: راهنمایی، نظارت و تحریر مقاله.
نویسندگان نسخه نهایی را مطالعه و تأیید نموده و مسئولیت پاسخگویی در قبال پژوهش را پذیرفته‌اند.

تشکر و قدردانی

ابراز نشده است.

تضاد منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تضاد منافع احتمالی را در رابطه با تحقیق، تألیف و انتشار این مقاله اعلام نکرده‌اند.

تأمین مالی

نویسندگان اظهار می‌نمایند که هیچ‌گونه حمایت مالی برای تحقیق، تألیف و انتشار این مقاله دریافت نکرده‌اند.

References

- Correa CM. Guidelines for Pharmaceutical Patent Examination: Examining Pharmaceutical Patents from A Public Health Perspective. New York: United Nations Development Programme; 2016.
- Parvin MR, Jabbari A. A Criticism of the Approach Adopted by the Industrial Property Parliamentary Plan Regarding the Exclusion of New Medical Uses from the Patentable Subject Matters Using the Comparative Law with an Emphasis on Economic Impacts. Medical Law Journal. 2022; 16(57): 65-80. [Persian]
- Zahedi M, Erfanmanesh MH. Patentability of Pharmaceutical Dosage Regimens in Europe. Private Law Research. 2013; 1(3): 125-149. [Persian]
- Parvin MR. Les brevets pharmaceutiques et ses problématiques. Medical Law Journal. 2009; 3(8): 13-59. [Persian]
- Holman CM, Minssen T, Solovy EM. Patentability standards for follow-on pharmaceutical innovation. Biotechnology Law Report. 2018; 37(3): 131-161.
- International Opium Convention the Hague. 1912.
- Convention for limiting the Manufacture and regulating the Distribution of Narcotic Drugs Geneva. 1931.
- King LA, Ujváry I, Brandt SD. Drug laws and the derivative problem. Drug testing and analysis. 2014; 6(7-8): 879-883.
- King LA. Forensic Chemistry of Substance Misuse: A Guide to Drug Control (2). London: Royal Society of Chemistry; 2022.
- Vermont Health Regulations. Regulated Drugs Rule; Available at: https://www.healthvermont.gov/sites/default/files/documents/pdf/REG_regulated-drug_s.pdf. Last Visited December 12, 2022.
- Kirk K, Hamelmann L, Halawi F, Tindana P, Greenbaum S. Report of the United Nations secretary-general's high-level panel on access to medicines. Geneva. Switzerland: United Nations Secretary-General; 2016.
- Sadeghi M, Rafati F. Comparative Study of Patentability of Drug Polymorphism in Iran and the USA. Medical Law Journal. 2020; 14(52): 97-116. [Persian]
- Schwennicke K, Yuen-Zhou J. Enantioselective topological frequency conversion. The Journal of Physical Chemistry Letters. 2022; 13(10): 2434-2441.
- Quraishi M, Nigam A. A revisit to the tycoon race (MIC Switch) & its status quo. Journal of Science. 2020; 3(3): 42-63.
- Andrade C. Ketamine for depression, 3: does chirality matter?. The Journal of Clinical Psychiatry. 2017; 78(6): e674-e677.
- Rasoolidanesh M, Darvish Ganji M. Separation of ibuprofen drugs enantiomers by using chiral carbon nanotube with molecular dynamics simulation. Medical Science Journal of Islamic Azad Univesity-Tehran Medical Branch. 2020; 30(3): 227-236. [Persian]
- Bredikhin AA, Bredikhina ZA. Stereoselective Crystallization as a Basis for Single Enantiomer Drug Production. Chemical Engineering & Technology. 2017; 40(7): 1211-1220.
- Application of Williams, 171 F.2d 319 (C.C.P.A). 1948.
- Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc. v. Lupin Pharms., Inc., 603 F.3d 1377 (Fed. Cir). 2010.
- UCB, INC. v. Accord Healthcare, Inc., 890 F.3d 1313 (Fed. Cir). 2018.
- Hackl-Sommer R, Schwantner M. Patent claim structure recognition. Archives of Data Science, Series A. 2017; 2(1): 1-15.
- Cahill Jr JJ. Patent Claim Construction of Enantiomers. Tul. J. Tech. & Intell. Prop. 2012; 15: 61-87.
- Sanofi-Synthelabo v. Apotex, Inc., 550 F.3d 1075 (Fed. Cir). 2008.
- Forest Laboratories, Inc. v. Ivax Pharmaceuticals, Inc., 438 F. Supp. 2d 479 (D. Del.) 2006.
- Pfizer, Inc. v. Ranbaxy Laboratories Ltd., 457 F.3d 1284 (Fed. Cir). 2006.
- Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc. v. MYLAN LABORATORIES, INC., 267 F. Supp. 2d 533 (N.D.W. Va). 2003.
- Tan B. Axially chiral compounds: Asymmetric synthesis and applications. New York: John Wiley & Sons; 2021.
- Guillot M, De Meester J, ter Horst JH, Riant O, Leyssens T. Fungicide precursor racemization kinetics for deracemization in complex systems. European Journal of Organic Chemistry. 2021; 2021(3): 473-482.
- T 0296/87 (Enantiomers) of 30.8.1988.
- Sweet MJ. The Patentability of Chiral Drugs Post-KSR: The More Things Change, the Most They Stay

- the Same. Berkeley Tech Law Journal. 2009; 24(1): 129-147.
31. Zeman DS, Zimmer DF. Chemical selection inventions in the EPO and Germany: Continued divergence in legal interpretation. Biotechnology Law Report. 2008; 27(4): 293-303.
32. Agranat I, Wainshtein SR. The strategy of enantiomer patents of drugs. Drug Discovery Today. 2010; 15(5-6): 163-170.
33. Graham v. John Deere Co. of Kansas City, 383 U.S. 1, 86 S. Ct. 684, 15 L. Ed. 2d 545. 1966.
34. Pillai X. The US Supreme Court Teaches How to Decide When an Invention Is Obvious. In Chemistry and Patent Law: US Supreme Court Decisions 2000-2020. Washington DC: American Chemical Society; 2020. p.41-60.
35. Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. v. Sandoz, Inc., 678 F.3d 1280 (Fed. Cir). 2012.
36. Chen PH. Nonobviousness Standard for Promoting Ongoing Drug Discovery: A Lesson from Sanofi-Aventis US, LLC v. Dr.Reddy's Laboratories, Inc. UIC Rev. Intell. Prop. L. 2020; 20: 1-20.
37. Lemley MA. Expecting the unexpected. Notre Dame L Rev. 2016; 92: 1369-1394.
38. FDA's policy statement for the development of new stereoisomeric drugs. Chirality; 1992.
39. Darrow JJ. The patentability of enantiomers: Implications for the pharmaceutical industry. Stan Tech L Rev. 2007; 2: 1-19.
40. Gurgula O. The 'obvious to try' method of addressing strategic patenting: How developing countries can utilise patent law to facilitate access to medicines. South Centre, Policy Brief. 2019; 59: 1-12.
41. Jozwiak K, Lough WJ, Wainer IW. Drug stereochemistry: Analytical methods and pharmacology. 2nd ed. New York: CRC Press; 2012.
42. KSR Intern. Co. v. Teleflex Inc., 550 U.S. 398, 127 S. Ct. 1727, 167 L. Ed. 2d 705. 2007.
43. Rhodes J. Patenting an Enantiomer in India, a Foregone Conclusion. Am. U. Intell. Prop. Brief. 2020; 11: 19-40.
44. Aventis Pharma Deutschland GmbH v. Lupin, Ltd., 499 F.3d 1293 (Fed. Cir). 2007.
45. Holman CM. Inherency in the Patenting of Biotechnology and Pharmaceutical Innovation. Biotechnology Law Report. 2020; 39(2): 79-99.
46. Ortho-Mcneil Pharmaceutical v. Mylan Laboratories, 348 F. Supp. 2d 713 (N.D.W. Va). 2004.
47. Holman CM. The Role of Objective Indicia in Assessing the Nonobviousness of Pharmaceutical Inventions. Biotechnology Law Report. 2018; 37(1): 4-18.
48. Hardisty R. Patentability of Chemical Inventions in Europe and Considerations for Drafting-Purity, Enantiomers and Polymorphs. 2022. Available at: <https://www.mondaq.com/uk/patent/1209436/patentability-of-chemical-inventions-in-europe-and-considerations-for-drafting-purity-enantiomers-and-polymorphs>. Last Visited December 12, 2022.
49. Hoechst/Enantiomers, T296/87, OJ EPO. 1990.
50. Shitamichi R. An Analysis of the Role of Technical Effects in Inquiries of Inventive Step (Nonobviousness). Munich: Munich Intellectual Property Law Center. MIPLC Master Thesis Series (2015/16). 2016.
51. Wang RL, Huang PC. Patent Protection of Pharmacologically Active Metabolites: Theoretical and Technological Analysis on the Jurisprudence on Four Regions. Santa Clara Computer & High Tech LJ. 2012; 29: 489-521.
52. Domeij B. Pharmaceutical patents in Europe. Leiden. Leiden: Brill Publishers; 2021.
53. Minn M. Assessment of Disclosure in European Prodrug Patent Claims. Chi-Kent J Intell Prop. 2019; 18: 429-449.
54. EMI Group North America v. Cypress Semiconductor, 268 F.3d 1342 (Fed. Cir). 2001.
55. ICN Pharmaceuticals, Inc. v. Geneva Pharmaceuticals Technology Corp., 272 F. Supp. 2d 1028 (C.D. Cal). 2003.
56. India IP. Manual of Patent Office Practice and Procedure. Mumbai: The Office of Controller General of Patents, Designs & Trade Marks; 2019.
57. Available at: <https://ipm.ssaa.ir/Search-Invention#page-1>. Last Visited Jun 21, 2024.
58. Seyedin A, Karchani M. Industrial Property Rights from a judicial perspective. Tehran: Judiciary Research Institute Publishing; 2021. [Persian]
59. Eslamipناه A. doctrine as a source of law. Private Law Research. 2020; 9(32): 9-28. [Persian]
60. Eslami Panah A. The Judicial decision as a source of law. Legal Research Quarterly. 2019; 21(84): 243-265. [Persian]

61. Heidari Gharaei H, Rashki A, Bahari A, Rashki Ghalehnoo Z. Study of Genetic Diversity in CYP3A4 Gene and Its Association with Type II Diabetes in Sistan and Baluchestan Province. *Journal of Diabetes Nursing*. 2018; 6(3): 530-538. [Persian]
62. Woillard JB, Mourad M, Neely M, Capron A, Van Schaik RH, Van Gelder T, et al. Tacrolimus updated guidelines through popPK modeling: how to benefit more from CYP3A pre-emptive genotyping prior to kidney transplantation. *Frontiers in Pharmacology*. 2017; 8: 358.
63. Gravel S, Chiasson JL, Dallaire S, Turgeon J, Michaud V. Evaluating the impact of type 2 diabetes mellitus on CYP450 metabolic activities: protocol for a case-control pharmacokinetic study. *BMJ Open*. 2018; 8(2): e020922.