

INVENCION – Mezcla de sustancias químicas o farmacológicas: efectos sinérgico o potenciación / COMBINACION DE SUSTANCIAS QUIMICAS O FARMACOLOGICAS – Sinergia, potenciación, antagonismo / SINERGIA – Definición / POTENCIACION – Definición / ANTAGONISMO – Concepto y clases / INTERACCIONES QUIMICAS – Clases de efectos en invenciones / EFECTO ADITIVO – Concepto / EFECTO SINERGICO – Concepto

La doctrina científica antes citada ha precisado igualmente que la mezcla de sustancias diferentes, aun cuando las propiedades o efectos de cada una por separado sean similares, puede producir diversas reacciones en virtud de la interacción de las mismas. Se ha dicho: “INTERACCIONES ENTRE SUSTANCIAS QUÍMICAS. Se utilizan innumerables adjetivos para calificar las interacciones farmacológicas y topológicas (fig. 4-6,B). Se llama efecto aditivo al que representa la suma de los efectos que causa cada una de dos sustancias químicas utilizadas en combinación; es el más frecuente. Efecto sinérgico es aquél en que el efecto combinado de dos sustancias químicas resulta mayor que la suma del efecto de cada una; por ejemplo, el tetracloruro de carbono y el etanol son hepatotoxinas, si bien juntos producen una lesión hepática mucho mayor que la prevista por la suma aritmética de sus efectos individuales. La potenciación es el mayor efecto de un agente tóxico que actúa en simultaneidad con otro atóxico; el isopropanol solo, por ejemplo, no es hepatotóxico, pero intensifica en grado notable la hepatotoxicidad del tetracloruro de carbono. El antagonismo es la interferencia de una sustancia química con la acción de otra. Suele ser conveniente contar con un agente antagonista como antídoto. El antagonismo funcional o fisiológico se produce cuando dos productos químicos generan efectos contrarios en la misma función fisiológica. Por ejemplo, dicho principio se aplica a la capacidad de la dopamina en goteo intravenoso para conservar el riego de órganos vitales durante algunas intoxicaciones graves que se caracterizan por hipotensión profunda, el antagonismo químico o inactivación es una reacción entre dos sustancias químicas que se neutralizan en sus efectos. Por ejemplo, el dimercaprol (BAL) muestra que la acción con varios metales, y así disminuye su toxicidad (cap. 66). El antagonismo por eliminación es la alteración en la eliminación de una sustancia (que incluiría su absorción, biotransformación, distribución o excreción), de tal manera que una cantidad menor del agente llega al órgano blanco o disminuye en él su persistencia (véase más adelante). El antagonismo a nivel del receptor de la sustancia química comprende el bloqueo del efecto de un agonista con un antagonista apropiado que compite por el mismo sitio de acción. Por ejemplo, el antagonista naloxona se utiliza para tratar la depresión de la función respiratoria producida por opioides (cap. 23).” Lo anterior permite inferir que no toda combinación de sustancias químicas o farmacológicas, cuyos efectos por separado son similares, produzcan un resultado mayor, es decir, efecto sinérgico o potenciación pues, inclusive dicha mezcla puede ocasionar una neutralización (efecto antagónico).

DICTAMEN PERICIAL – Invención: sinergia en farmacología / FARMACOLOGIA – Concepto de sinergia / SINERGIA – Concepto; experimentación / ANTIMALARICOS – Combinación de atovacuona y proguanil no produce efecto sinérgico

Así las cosas, es claro que tanto la atovacuona como el proguanil son sustancias conocidas por la ciencia farmacológica, particularmente en cuanto a usos antimaláricos. Tal es la razón por la cual la Superintendencia de Industria y Comercio concluyó que “era de esperarse que la combinación de éstos en un tratamiento terapéutico también fuera antimalárica.”. A folios 185 a 186 del expediente obra el dictamen pericial de un experto en química farmacéutica, del

cual se destacan los siguientes apartes: “1. El sinergismo es un concepto de amplio conocimiento en farmacología y utilizado en la práctica clínica. Consiste en que la respuesta a la administración simultánea de dos o más fármacos que tienen la misma actividad farmacológica es mayor que la suma de sus efectos individuales. 2. Es posible presuponer que dos compuestos químicos con una misma actividad biológica puedan presentar sinergia, dado que este fenómeno ocurre en muchas asociaciones de fármacos. Sin embargo la única manera de establecer inequívocamente es mediante experimentación. 3. Conociendo los parámetros farmacodinámicos y microbiológicos de dos instancias se puede presuponer el sinergismo, pero solamente la experimentación puede comprobar esa hipótesis. 4. Aunque se conozcan los parámetros farmacodinámicos y microbiológicos de los compuestos (fármacos) separados no es posible establecer inequívocamente que la asociación de estos compuestos tendrá una respuesta sinérgica a menos que se lleve a cabo experimentación. Esto se debe a que se desconoce si las interacciones que los fármacos tendrán con los blancos a los cuales se unen contribuyen o no a potenciar sus efectos. (...). 7. La acción antimalárica del proguanil se ejerce a través de uno de sus metabolitos (el cicloguanil). El proguanil se metaboliza en el organismo por acción de las enzimas del citocromo P-450. Esto es pues un proceso natural y este hecho se conoce y se ha reportado hace muchos años (Crowther, A. F; Levi, A. A. Brit. J. Pharmacol 8:93.1953). 8. En el año 1993 ya era conocido que existían diferencias en el metabolismo del proguanil a cicloguanil, en función de la raza. Este hecho puede determinar la pobre eficacia terapéutica del proguanil en algunos individuos con deficiencia en las enzimas responsables del metabolismo de proguanil. Como ejemplo se cita el siguiente artículo: Brosen K, Flachs H Proguanil metabolism is determined by the mephenytoin oxidation polymorphism in Vietnamese living in Denmark. Br. J. Clin Pharm. 1993, 36 (2) 105-8. ... 11. No es obvio o evidente que la administración simultánea de proguanil y atovacuona en proporciones entre 1/1 y 1/3 produzcan sinergismo. Nuevamente, es necesario experimentar para poder concluir la acción sinérgica de atovacuona y proguanil en las proporciones ya señaladas.”

EFFECTO SINERGICO EN INVENCION – Antimaláricos: carencia de nivel inventivo en la combinación de atovacuona y proguanil / INVENCION – Carencia de nivel inventivo: sinergia en combinación de sustancias farmacológicas / COMBINACION DE SUSTANCIAS FARMACOLOGICAS – Carencia de nivel inventivo: antimaláricos / NIVEL INVENTIVO – Carencia en combinación de sustancias farmacológicas

De esta suerte, una vez consultados los conocimientos del estado de la técnica y oído el concepto de un experto medio en las ciencias farmacológicas, quien a juicio del Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina debe estar provisto “de un saber general en la materia técnica de que se trate, y de una serie de conocimientos en el campo específico de la invención”, es claro que el efecto sinérgico encontrado por la demandante al combinar ciertas cantidades de atovacuona y proguanil no era evidente, ni había posibilidad de preverlo con base en el conocimiento previo de los efectos de cada sustancia por separado. Sin embargo, lo anterior no es suficiente para calificar dicho efecto sinérgico como una creación novedosa con nivel inventivo, como quiera que de lo que se trata es de una mejoría de un efecto ya conocido a partir de productos y procedimientos igualmente conocidos en el estado de la técnica. A idéntica conclusión llegó la Sala en un asunto similar al que aquí se examina; se dijo: (...)Se resalta además que según las precisiones hechas por la citada Corporación Comunitaria “No tendría nivel inventivo el objeto de la invención que reproduzca, en lo sustancial, la

función, los medios y el resultado, que forme parte del estado de la técnica. Tampoco la tendría la combinación que busque obtener un efecto conocido, sobre la base de materiales, propiedades o procedimientos también conocidos, toda vez que no bastará la sustitución de un elemento por otro cuyas propiedades sean conocidas como productoras de aquel efecto.”

CONSEJO DE ESTADO

SALA DE LO CONTENCIOSO ADMINISTRATIVO

SECCION PRIMERA

Consejero Ponente: MARTHA SOFIA SANZ TOBON

Bogotá, D.C., diez (10) de mayo de dos mil siete (2007)

Radicación número: 11001-03-24-000-2001-00148-01

Actor: THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED

Procede la Sala a dictar sentencia de única instancia para resolver la demanda presentada por la sociedad THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, en ejercicio de la acción de nulidad y restablecimiento del derecho consagrada en el artículo 85 del C.C.A.

I.- ANTECEDENTES

a. Las pretensiones de la demanda

La demanda formulada busca la nulidad de los siguientes actos administrativos:

- Resolución 7970 del 19 de abril de 2000, expedida por El Superintendente de Industria y Comercio, por medio de la cual negó el privilegio de patente de invención a la creación denominada “COMBINACIONES DE ATOVACUONA Y PROGUANIL Y SUS USOS”.
- Resolución 25724 del 29 de septiembre de 2000, expedida por el mismo funcionario, por medio de la cual resolvió el recurso de reposición interpuesto contra la anterior decisión, la cual fue confirmada.

Como consecuencia de la anterior declaración, a título de restablecimiento del derecho, solicitó la parte actora que se le otorgue la patente antes citada pues estima que la misma cumple con los requisitos legales. Solicita igualmente que se ordene a la División de Signos Distintivos de la Superintendencia de Industria y Comercio publicar en la Gaceta de la Propiedad Industrial la sentencia que se dicte en el presente proceso.

b.- Los hechos de la demanda

Como hechos que dan origen a la demanda de la referencia la parte actora señaló los siguientes:

El día 25 de noviembre de 1993 presentó ante la División de Nuevas Creaciones de la Superintendencia de Industria y Comercio, solicitud de patente de invención, la cual fue radicada con el N°93.419.981.

Mediante Concepto Técnico N°979 la citada División concluyó que la solicitud de patente de invención no cumplía con los requisitos exigidos por la Decisión 313 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena dada la generalidad del título y porque no se adjuntó copia debidamente legalizada de la primera solicitud de la patente con su traducción oficial y porque debían cambiarse las tarjetas del archivo temático, el archivo de propietarios y el extracto para la publicación.

Por auto N°1788, notificado el 21 de diciembre de 1993, la División de Nuevas Creaciones puso en conocimiento de la Sociedad el concepto referido y le concedió el plazo de 30 días hábiles para formular observaciones o complementar los antecedentes allí indicados.

El 31 de enero de 1994 la Sociedad solicitó a la División de Nuevas Creaciones la ampliación del término referido en el párrafo anterior en 30 días adicionales, con el fin de completar los requisitos que se indicaron como incumplidos.

El 15 de marzo del mismo año la Sociedad cumplió con la disposición de presentar observaciones frente al Concepto 979.

Mediante Resolución N°3614 del 23 de septiembre de 1998, el Superintendente de Industria y Comercio negó la solicitud de la patente de invención denominada “*COMBINACIÓN DE ATOVACUONA Y PROGUANIL Y SUS USOS*” por considerar que carece de nivel inventivo.

El día 15 de octubre siguiente, se interpuso recurso de reposición contra la anterior Resolución en aras de retrotraer la actuación administrativa hasta la fecha de expedición de la decisión, realizar el examen de fondo de la solicitud, notificar nuevamente el acto administrativo y con el fin de que se le concediera un término de 3 meses para que *“haga valer los argumentos y aclaraciones que considere pertinentes o presente la información o documentación requerida”*.

Por resolución N°8484 del 5 de mayo de 1999, el Superintendente de Industria y Comercio revocó la Resolución N°3614 recurrida y, en su lugar dispuso requerir a la Sociedad solicitante para que sustentara la novedad y el nivel inventivo del objeto a patentar. Así, por auto N°2787 del 24 de agosto del mismo año, la División de Nuevas Creaciones concedió a la solicitante el término de 3 meses para que hiciera valer sus argumentos y aclaraciones.

La Sociedad demandante dice que el día 19 de noviembre del mismo año atendió el requerimiento de la Superintendencia, pero en la Resolución N°7970 del 19 de abril de 2000 el Superintendente de Industria y Comercio volvió a negarle el privilegio de patente de invención en consideración a que algunas reivindicaciones de la misma se refieren a usos para tratamiento que no se consideran invenciones y carecen de inventiva.

El día 9 de junio de 2000 interpuso recurso de reposición contra la anterior resolución, al cual acompañó un nuevo capítulo reivindicatorio que sustituyó el original. El recurso fue resuelto en forma desfavorable mediante la Resolución N°25724 del 29 de septiembre de 2000 con el argumento de que la combinación reivindicada es nueva pero no tiene nivel inventivo.

Dicha resolución le fue notificada personalmente el 21 de diciembre de 2000.

c.- Las normas presuntamente violadas y el concepto de la violación.

La demandante considera que con la expedición de los actos atacados se violaron los artículos 1 y 4 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena pues, a su juicio, la solicitud de patente sí cumple las exigencias de novedad, altura inventiva y aplicación industrial.

Señala que la invención objeto de la solicitud de patente fue fruto de una investigación que constituye avance tecnológico, materializado en un resultado novedoso, no evidente para alguien del oficio. Al respecto, transcribió apartes de la sentencia dictada por el Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena, en el Proceso N°26-IP-99 del 23 de julio de 1999.

Advierte que según la jurisprudencia del citado Tribunal, los elementos que determinan el nivel inventivo son: el estado de la técnica y la persona experta en la misma, esto es, *“un técnico de conocimientos medios, pero no especializados”*. Por lo tanto corresponde al técnico examinar la patentabilidad de la invención; es éste, afirma, quien debe señalar si dicha invención es obvia o se deriva de manera evidente del estado de la técnica, de conformidad con el artículo 4 de la Decisión 344.

Afirma que aun cuando para determinar el nivel inventivo y la novedad se tiene en cuenta el estado de la técnica, uno y otro elementos son diferentes, por ello si *“el resultado y/o los medios reivindicados en la invención objeto de análisis ya eran conocidos (estado de la técnica)...”* ello no significa que *“la invención carecerá de nivel inventivo”*. Por tal razón, estima que la Superintendencia de Industria y Comercio interpretó en forma errónea el artículo 4° de la Decisión 344 al considerar que la preexistencia de los medios utilizados por la Sociedad demandante y el procedimiento mediante el cual se ponen en acción, permiten concluir la falta de nivel inventivo.

Asevera que el concepto sobre el nivel inventivo debió ser emitido, por ejemplo, por *“una persona que padece de malaria”*, es decir, alguien que conozca de la existencia de esta enfermedad y las bondades de la aplicación de la atovacuona y proguanil, para quien no será obvio que la unión de estas dos sustancias produzca

un nuevo o mejor resultado. Contrario a ello, cualquier persona podría fácilmente pensar que dicha unión puede ser nociva para la salud.

Aduce doctrina según la cual, cuando la mezcla de medios conocidos produce un resultado distinto al que se venía obteniendo, hay nivel inventivo como ocurre en este caso. Agrega que la Superintendencia en una de sus decisiones manifestó que la anterioridad EPO 123239 es una combinación de dos antimaláricos, lo cual evidencia que el objeto de invención del presente proceso no es ajeno al privilegio de patente de invención.

Señala que es incoherente que en la resolución del recurso de reposición se diga que *“Examinadas nuevamente las actuaciones administrativas que cursan en el presente expediente se encuentra que la solicitud en estudio se relaciona con “un cierre de seguridad para botellas y los semejantes, de acuerdo al preámbulo de la reivindicación 1”*, pues ello nada tiene que ver con el objeto de la solicitud de la sociedad demandante.

Argumenta que no todo tipo de población asimila o metaboliza el proguanil cuando es suministrado sólo, además la cepa de *P.faciparum* de malaria es altamente resistente al proguanil.

Informa que la Superintendencia de Industria y Comercio señaló que la proporción de proguanil y atovacuona (2:5) no fue probada de acuerdo a las tablas 3 y 5, pero aclara que los experimentos realizados por triplicado se dirigían a demostrar que se puede obtener potenciación de la mezcla de la atovacuona y proguanil y, efectivamente, los resultados de tales experimentos fueron: 8/9 combinaciones muestran potenciación.

Señala que el experimento no fue diseñado para mostrar alguna cura, sino para que después de 10 días de dosis se evidenciara *“una diferencia en la rata de sobrevivencia entre la mezcla y las entidades por si solas”*.

Afirma que aun cuando la Superintendencia no está obligada a conceder el privilegio de patentes de invención en los casos en que éstas hayan sido otorgadas en otros países, lo cierto es que el hecho de reconocer una patente en

otro lugar indica que la misma goza de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.

Asevera que la Sociedad es titular de las patentes US6166046 y US5998449 en Estados Unidos y EP0670719B en Europa para el mismo invento cuya patente ha sido negada en Colombia por la autoridad demandada. Solicita que dichas patentes se tengan como indicio del nivel inventivo de su solicitud.

d.- Las razones de la defensa

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO. Mediante su apoderado contestó la demanda y solicitó que no se tengan en cuenta sus pretensiones y condenas, por carecer de fundamento jurídico y legal, con base en las razones que se resumen a continuación:

Consideró que la norma que sustenta los actos administrativos acusados es la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena y en atención a la misma se concluyó que la solicitud de patente de invención objeto de esta demanda carece de altura inventiva, pues la misma no superó el examen técnico del nivel medio de que trata el artículo 4 de la referida Decisión 344.

e.- La actuación surtida

De conformidad con las normas previstas en el C.C.A., a la demanda se le dio el trámite establecido para el proceso ordinario, dentro del cual merecen destacarse las siguientes actuaciones:

Por auto del 19 de junio de 2001 se admitió la demanda y se ordenó darle el trámite correspondiente. Posteriormente, en auto del 18 de diciembre del mismo año, se admitió la reforma de la demanda.

Por proveído visible a folios 132 a 133 se abrió el proceso a pruebas, se tuvieron como tales las pedidas por las partes y se decretó la práctica de algunas.

Mediante decisión del 22 de abril de 2004, se corrió traslado a las partes del dictamen pericial, se fijaron honorarios a los peritos y se designó traductora oficial del Ministerio de Relaciones Exteriores para la traducción de documentos aportados al proceso.

En auto del 8 de julio de 2004 se decidió no dar curso al memorial suscrito por el apoderado de la Superintendencia de Industria y Comercio, por cuanto el referido escrito contiene argumentos propios de los alegatos de conclusión que deben debatirse en el fallo.

Mediante decisión del 9 de agosto del mismo año, entre otros, se corrió traslado a las partes para que alegaran de conclusión y se ordenó la suspensión del proceso, mientras se sometía el caso planteado a la interpretación prejudicial del Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, Corporación, que dio respuesta a la referida solicitud mediante decisión del 17 de agosto de 2005.

II.- INTERPRETACION PREJUDICIAL

El Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, en la interpretación prejudicial N° 101-IP-2005 del 17 de agosto de 2005, concluye:

- 1°** Si la norma sustancial, vigente para la fecha de la solicitud de la patente de invención, ha sido derogada y reemplazada por otra en el curso del procedimiento correspondiente a tal solicitud, aquella norma será aplicable para determinar si se encuentran cumplidos o no los requisitos que se exigen para el otorgamiento del derecho, mientras que la norma procesal posterior será aplicable al procedimiento en curso.
- 2°** La invención, de producto o de procedimiento, constituye una obra creadora que provee solución a un problema técnico, y que, al ser aplicada en el ámbito de la industria procura la obtención de un resultado útil. La invención de producto se materializa en un cuerpo cierto destinado a dar satisfacción a una necesidad industrial que el estado de la técnica no ha podido cubrir, mientras que a invención de procedimiento consiste en una serie de operaciones que incide sobre una materia y se encamina a la obtención de un objeto o de un resultado. En todo caso, la invención deberá constituir un avance técnico significativo en el desarrollo de la industria.
- 3°** La invención de producto o de procedimiento carecerá de novedad si, antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o de la

prioridad reconocida se ha encontrado al acceso de público por cualquier medio con independencia del lugar en que el acceso haya sido posible o se haya producido, del número de personas al que haya alcanzado y del conocimiento efectivo que éstas hayan obtenido, salvo que la divulgación se haya llevado a cabo en los términos excepcionales previstos en el artículo 3 de la Decisión 313. Tampoco será novedosa la invención si el contenido de la solicitud de patente en trámite, de fecha de presentación o de prioridad anterior a la de prioridad de la solicitud que se examina, haya sido publicada.

Cuando la invención se encuentre integrada por una serie de elementos, cada uno de los cuales pudiera ser conocido en el estado de la técnica, no habría lugar a exigir la novedad en cada uno de ellos sino en su combinación, caso de ser ésta la que dé lugar a la modificación esencial en que ha de consistir aquella.

La norma comunitaria también exige que la invención sea susceptible de aplicación industrial, es decir que su objeto pueda ser producido o utilizado en la actividad productiva o de servicios.

- 4° La invención tendrá nivel inventivo si no resulta obvia para un experto medio, y si no se deriva de manera evidente del estado de la técnica. El experto medio deberá hallarse provisto de experiencia, de un saber general en la materia técnica de que se trate, y de una serie de conocimientos en el campo específico de la invención.

A los efectos de establecer si el requisito del nivel inventivo se encuentra cumplido, será necesario determinar si, con los conocimientos integrantes del estado de la técnica, el experto medio habría alcanzado la solución reivindicada para el problema técnico de que se trate.

No tendría nivel inventivo el objeto de la invención que reproduzca, en lo sustancial, la función, los medios y el resultado, que forme parte del estado de la técnica. Tampoco la tendría la combinación que busque obtener un efecto conocido, sobre la base de materiales, propiedades o procedimientos también conocidos, toda vez que no bastará la sustitución de un elemento por otro cuyas propiedades sean conocidas como productoras de aquel efecto.

- 5° El otorgamiento de la patente, acto constitutivo del derecho que el ordenamiento jurídico confiera a su titular y, en consecuencia, impeditivo del aprovechamiento, por parte de terceros, de la invención protegida, presupone la verificación de la conformidad a derecho de la respectiva solicitud de patentamiento. A ese propósito, el Capítulo I, Secciones III y IV, de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, disciplina un procedimiento al final del cual la oficina nacional competente deberá verificar, de ser el caso, si la invención satisface o no los requisitos de patentabilidad consagrados en las normas sustanciales aplicables, esto es, los artículos 1 a 5 de la Decisión 313, y si se encuentra incurso o no en las prohibiciones indicadas en los artículos 6 y 7 *eiusdem*.

III.- CONSIDERACIONES DE LA SALA

Afirma la demandante que luego de un proceso de experimentación, logró obtener “potenciación” de la mezcla de la atovacuona y el proguanil. Ello en virtud de la sinergia que se produce con la unión de dichos elementos.

Dice la actora que la potenciación resultante de la referida mezcla, le permite a algunos seres humanos (según su metabolismo y raza) asimilar la sustancia denominada cicloguanil que “constituye el medio activo en la profilaxis de la malaria”. Asevera que la atovacuona y el proguanil suministrados por sí solos no son metabolizados en algunos grupos poblacionales; por lo tanto estima que dicha mezcla constituye una invención pues es nueva y goza de nivel inventivo. La denominó “COMBINACIONES DE ATOVACUONA Y PROGUANIL Y SUS USOS”.

Sin embargo, la Superintendencia de Industria y Comercio negó el privilegio de patente sobre la citada creación, por considerar que carece de nivel inventivo porque es evidente para un técnico del nivel medio, es decir, no supera el estado de la técnica. En efecto, de la copia de la Resolución N°07970 del 19 de abril de 2000, que se acusa, se lee lo siguiente:

“Ahora bien, el objeto reivindicado en la presente solicitud consiste en una combinación de 2-4(4- clorofenil) ciclohexil-3-hidroxi-1,4-naftoquinona (atovacuona) y proguanil en proporciones de 1:1 a 5:2 (ver folio 140 del expediente).

...

En el presente caso **la solicitud carece de inventiva, debido a que para un técnico del nivel medio tomando como referencia el estado de la técnica más cercano resulta evidente la solución propuesta en la presente solicitud.** Sirven como referencia del estado de la técnica más cercano al objeto de la solicitud los siguientes documentos:

EP 0123238 (ver folios 100 a 102) que menciona derivados de naftoquinona, entre los cuales se encuentra el 2-4-(4-clorofenil)ciclohexil -3-hidroxi-1,4-naftoquinona (atovacuona), derivados que son útiles para el tratamiento o profilaxis de enfermedades causadas por protozoarios incluyendo malaria y coccidiosis.

EP 0123239 (ver folios 103 a 105), que menciona “combinaciones de una naftoquinona antiprotozoaria y un 4-piridinol o un éster alcanico de éste donde se potencia la actividad antiprotozoaria de la combinación con respecto a la actividad correspondiente de los componentes de la combinación. Las combinaciones son especialmente útiles para el tratamiento o profilaxis de la malaria”.

Diccionario Enciclopédico de las ciencias médicas. Mc Graw-Hill. México. 1984. Donde se define proguanil como “Cloroguanida, fármaco antipalúdico utilizado en forma de clorhidrato”.

Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, en donde se menciona la cloroguanida como antimalárica (Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica de GOODMAN Y GILMAN, Editorial Médica Panamericana, Sexta Edición, Buenos Aires, 1982, pág. 1029.

Así las cosas, ya se conocían la atovacuona, el proguanil y la actividad antimalárica de cada uno de ellos, como el efecto de la potenciación o sinergismo que consiste en que la combinación de dos fármacos causa una acción a menudo mayor que la suma de sus efectos o acciones individuales.

Es decir, que la combinación presentada en esta solicitud, aunque está conformada por dos fármacos antimaláricos conocidos, podría considerarse como nueva. Pero la misma **no tiene carácter inventivo porque es obvia, es decir, que no va más allá del progreso normal de la tecnología, sino que es una consecuencia lógica del arte previo porque no implica el ejercicio de una habilidad más allá de la esperada para cualquier persona conocedora de la materia, pues el hecho de combinar dos principios activos que tienen el mismo tipo de actividad farmacéutica para obtener la misma actividad pero mayor que la de cada uno de los componentes individuales, estaba al alcance de cualquier persona con los conocimientos del oficio del nivel medio.**” (las negrillas y subrayas no son del texto original).

Posteriormente, en la Resolución N°25724 del 29 de septiembre de 2000, por medio de la cual se resolvió el recurso de reposición contra la anterior decisión, la Superintendencia de Industria y Comercio manifestó que:

“... puesto que tales anterioridades mencionaban a cada uno de los compuestos objeto de esta solicitud: proguanil y atovacuona como antimaláricos, **era de esperarse que la combinación de éstos en un tratamiento terapéutico también fuera antimalárica.**

...

Si bien es cierto que el sinergismo específico entre estos dos compuestos no era conocido, también es cierto que este hecho carece de nivel inventivo porque es obvio que para formular dos medicamentos simultáneamente, se debe conocer previamente el comportamiento de agente infeccioso frente al tratamiento a aplicar, lo anterior con base en el conocimiento de los parámetros farmacológicos y microbiológicos de

los fármacos, respaldado por la realización de pruebas de laboratorio que permitan una verdadera evaluación del tratamiento a aplicar. Así, en todos los casos en que se administran fármacos simultáneamente, deben evaluarse las posibilidades de sinergia en un amplio rango de combinaciones de los dos compuestos a diferentes concentraciones. Para evaluar la sinergia deben calcularse los índices de concentración fraccionaria inhibitoria. Con los resultados obtenidos en el laboratorio y teniendo en cuenta la evolución clínica del paciente, se realizan ajustes en la dosificación del tratamiento aplicado y se considera que el tratamiento es efectivo si terminado éste resultan negativas las muestras de hemocultivo, conjuntamente con la desaparición de los signos clínicos de infección. Ahora bien, de acuerdo con éstos pasos, anteriores al tratamiento, el médico debe conocer si hay o no interacción entre los fármacos o anulación de sus efectos, o por el contrario determinar que su asociación es benéfica para el paciente.”

En tales circunstancias, el problema jurídico a resolver consiste en determinar si la denominación *“COMBINACIONES DE ATOVACUONA Y PROGUANIL Y SUS USOS”*, carece de nivel inventivo como lo asegura la Superintendencia de Industria y Comercio en los actos administrativos acusados.

Son de resaltar las precisiones que hizo el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina en la interpretación prejudicial emitida en este proceso, acerca del concepto de invención y de las condiciones que debe reunir una creación para determinar si tiene o no nivel inventivo. Señaló dicha Corporación señaló que *“La invención, de producto o de procedimiento, constituye una obra creadora que provee solución a un problema técnico, y que, al ser aplicada en el ámbito de la industria procura la obtención de un resultado útil.”* y agregó que *“La invención tendrá nivel inventivo si no resulta obvia para un experto medio, y si no se deriva de manera evidente del estado de la técnica.”*

Dijo además que en cada caso en particular es *“necesario determinar si, con los conocimientos integrantes del estado de la técnica, el experto medio habría alcanzado la solución reivindicada para el problema técnico de que se trate.”*

Por lo tanto, en el presente asunto la Sala estima útil consultar la doctrina científica señalando algunos conocimientos del estado de la técnica, relativos a los elementos atovacuona y proguanil y a la mezcla de los mismos cuyos efectos se pretende patentar. En esta materia dice la mencionada doctrina:

“La *cloroguanida* (PALUDRINE) conocida comúnmente como *proguanil*, es un derivado de la biguanida que se sintetizó en 1945 como producto de la investigación antipalúdica en Inglaterra.

...

Acciones antipalúdicas. La cloroguanida, por intervención de su metabolito activo, posee actividad profiláctica y supresiva causal en el paludismo causado por *P. falciparum*, inducido por esporozoítos; controla de manera adecuada el ataque agudo y suele erradicar la infección. Suprime los ataques agudos de paludismo por *P. vivax* pero dado que no ataca las formas exoeritrocíticas de dicho plasmodio, poco después de interrumpir el uso del fármaco suelen surgir formas eritrocíticas. La administración de cloroguanida no destruye los gametocitos del plasmodio, pero no se desarrollan normalmente los gametos fecundados y enquistados en el intestino del mosquito.

Mecanismos de acción antipalúdica y de resistencia.

...

El análisis genético en cuestión refuerza la existencia de cepas de *P. falciparum* que no reaccionan clínicamente a la cloroguanida, a la piremetamina o a ambas.”¹

“La atovacuona (MEPRON) es miembro de una serie de hidroxinaftoquinonas sintéticas de las que se detectó actividad potente contra *plasmodium* y otros protozoos parásitos, en los comienzos del decenio de 1980 (Hudson y col., 1985). Más tarde investigadores ingleses analizaron este medicamento por sus acciones prometedoras contra *P. carinii* y *T. gondii* que causan las dos infecciones por microorganismos oportunistas más devastadores en sujetos con SIDA (Hughes y col., 1990). Con base en ensayos clínicos limitados, la FDA de Estados Unidos aprobó el uso de atovacuona en 1992 para tratar neumonía leve o moderada por *P. carinii* (PCP) en sujetos que no toleran trime-tropim-sulfametoxazol. Su empleo para tratar la toxoplasmosis aún se encuentra en fase experimental. Haile y Flaherty (1993) en fecha reciente revisaron las características farmacológicas en la experiencia con atovacuona en seres humanos.”²

Así las cosas, es claro que tanto la atovacuona como el proguanil son sustancias conocidas por la ciencia farmacológica, particularmente en cuanto a usos antimaláricos. Tal es la razón por la cual la Superintendencia de Industria y Comercio concluyó que “era de esperarse que la combinación de éstos en un tratamiento terapéutico también fuera antimalárica.”

¹ HARDMAN Joel G., LIMBIRD Lee E., MOLINOFF Perry B., RUDDON Raymond W., GOODMAN GILMAN Alfred., “*Las bases farmacológicas de la terapéutica*”. Volumen II. Novena Edición. Edit. McGraw Hill. Interamericana. México. Pág. 1033.

² HARDMAN Joel G., LIMBIRD Lee E., MOLINOFF Perry B., RUDDON Raymond W., GOODMAN GILMAN Alfred., “*Las bases farmacológicas de la terapéutica*”. Volumen II. Novena Edición. Edit. McGraw Hill. Interamericana. México. Pág. 1052.

Sin embargo, la doctrina científica antes citada ha precisado igualmente que la mezcla de sustancias diferentes, aun cuando las propiedades o efectos de cada una por separado sean similares, puede producir diversas reacciones en virtud de la interacción de las mismas. Se ha dicho:

“INTERACCIONES ENTRE SUSTANCIAS QUÍMICAS.

...

Se utilizan innumerables adjetivos para calificar las interacciones farmacológicas y topológicas (fig. 4-6,B). Se llama **efecto aditivo** al que representa la suma de los efectos que causa cada una de dos sustancias químicas utilizadas en combinación; es el más frecuente. **Efecto sinérgico** es aquél en que el efecto combinado de dos sustancias químicas resulta mayor que la suma del efecto de cada una; por ejemplo, el tetracloruro de carbono y el etanol son hepatotoxinas, si bien juntos producen una lesión hepática mucho mayor que la prevista por la suma aritmética de sus efectos individuales. **La potenciación** es el mayor efecto de un agente tóxico que actúa en simultaneidad con otro atóxico; el isopropanol solo, por ejemplo, no es hepatotóxico, pero intensifica en grado notable la hepatotoxicidad del tetracloruro de carbono. El **antagonismo** es la interferencia de una sustancia química con la acción de otra. Suele ser conveniente contar con un agente antagonista como antídoto. El **antagonismo funcional o fisiológico** se produce cuando dos productos químicos generan efectos contrarios en la misma función fisiológica. Por ejemplo, dicho principio se aplica a la capacidad de la dopamina en goteo intravenoso para conservar el riego de órganos vitales durante algunas intoxicaciones graves que se caracterizan por hipotensión profunda, el **antagonismo químico o inactivación** es una reacción entre dos sustancias químicas que se neutralizan en sus efectos. Por ejemplo, el dimercaprol (BAL) muestra que la acción con varios metales, y así disminuye su toxicidad (cap. 66). El **antagonismo por eliminación** es la alteración en la eliminación de una sustancia (que incluiría su absorción, biotransformación, distribución o excreción), de tal manera que una cantidad menor del agente llega al órgano blanco o disminuye en él su persistencia (véase más adelante). **El antagonismo a nivel del receptor** de la sustancia química comprende el bloqueo del efecto de un agonista con un antagonista apropiado que compite por el mismo sitio de acción. Por ejemplo, el antagonista naloxona se utiliza para tratar la depresión de la función respiratoria producida por opioides (cap. 23).”³

Lo anterior permite inferir que no toda combinación de sustancias químicas o farmacológicas, cuyos efectos por separado son similares, produzcan un resultado mayor, es decir, efecto sinérgico o potenciación pues, inclusive dicha mezcla puede ocasionar una neutralización (efecto antagónico).

³ HARDMAN Joel G., LIMBIRD Lee E., MOLINOFF Perry B., RUDDON Raymond W., GOODMAN GILMAN Alfred., “*Las bases farmacológicas de la terapéutica*”. Volumen I. Novena Edición. Edit. McGraw Hill. Interamericana. México. Pág. 74, 75.

Por otra parte, a folios 185 a 186 del expediente obra el dictamen pericial de un experto en química farmacéutica, del cual se destacan los siguientes apartes:

“1. El sinergismo es un concepto de amplio conocimiento en farmacología y utilizado en la práctica clínica. Consiste en que la respuesta a la administración simultánea de dos o más fármacos que tienen la misma actividad farmacológica es mayor que la suma de sus efectos individuales.

2. Es posible presuponer que dos compuestos químicos con una misma actividad biológica puedan presentar sinergia, dado que este fenómeno ocurre en muchas asociaciones de fármacos. Sin embargo la única manera de establecer inequívocamente es mediante experimentación.

3. Conociendo los parámetros farmacodinámicos y microbiológicos de dos instancias se puede presuponer el sinergismo, pero solamente la experimentación puede comprobar esa hipótesis.

4. Aunque se conozcan los parámetros farmacodinámicos y microbiológicos de los compuestos (fármacos) separados no es posible establecer inequívocamente que la asociación de estos compuestos tendrá una respuesta sinérgica a menos que se lleve a cabo experimentación. Esto se debe a que se desconoce si las interacciones que los fármacos tendrán con los blancos a los cuales se unen contribuyen o no a potenciar sus efectos.

...

7. La acción antimalárica del proguanil se ejerce a través de uno de sus metabolitos (el cicloguanil). El proguanil se metaboliza en el organismo por acción de las enzimas del citocromo P-450. Esto es pues un proceso natural y este hecho se conoce y se ha reportado hace muchos años (Crowther, A. F; Levi, A. A. *Brit. J. Pharmacol* 8:93.1953).

8. En el año 1993 ya era conocido que existían diferencias en el metabolismo del proguanil a cicloguanil, en función de la raza. Este hecho puede determinar la pobre eficacia terapéutica del proguanil en algunos individuos con deficiencia en las enzimas responsables del metabolismo de proguanil. Como ejemplo se cita el siguiente artículo: Brosen K, Flachs H Proguanil metabolism is determined by the mephenytoin oxidation polymorphism in Vietnamese living in Denmark. *Br. J. Clin Pharm.* 1993, 36 (2) 105-8.

...

11. No es obvio o evidente que la administración simultánea de proguanil y atovacuona en proporciones entre 1/1 y 1/3 produzcan sinergismo. Nuevamente, es necesario experimentar para poder concluir la acción sinérgica de atovacuona y proguanil en las proporciones ya señaladas.”

De esta suerte, una vez consultados los conocimientos del estado de la técnica y oído el concepto de un experto medio en las ciencias farmacológicas, quien a juicio del Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina debe estar provisto “*de un saber general en la materia técnica de que se trate, y de una serie de conocimientos en el campo específico de la invención*”, es claro que el efecto sinérgico encontrado por la demandante al combinar ciertas cantidades de

atovacuona y proguanil no era evidente, ni había posibilidad de preverlo con base en el conocimiento previo de los efectos de cada sustancia por separado.

Sin embargo, lo anterior no es suficiente para calificar dicho efecto sinérgico como una creación novedosa con nivel inventivo, como quiera que de lo que se trata es de una mejoría de un efecto ya conocido a partir de productos y procedimientos igualmente conocidos en el estado de la técnica. A idéntica conclusión llegó la Sala en un asunto similar al que aquí se examina; se dijo:

“El hecho de que la Anterioridad N.º 2 (Documento US 4,151,299 del 24 de abril de 1979) solamente se refiera a que «*el isómero D presenta una mejor actividad fungicida ...*» pero no mencione su mejor *biodegradabilidad*, condujo a los peritos a concluir que el compuesto reivindicado constituye un salto cualitativo en el estado de la técnica. La pregunta de la solicitante y la respuesta de los peritos dicen así:

«10. ¿Es cierto, si o no, que el hecho de que la mejor biodegradabilidad de los compuestos de la invención de mi mandante se deba a la ausencia o reducción del enantiómero S en las composiciones reivindicadas implica que mi mandante ha realizado un invento novedoso y no obvio a la luz, de lo comprendido en el estado de la técnica de la agroquímica antes del 11 de julio de 1994 fecha de la presentación de la solicitud extranjera base de la prioridad en este caso?

Si. De conformidad con lo encontrado en el contenido de la patente a reivindicar y de los diferentes documentos que obran en el expediente cuya investigación nos ocupa, se extrae que **la mejor biodegradabilidad de los compuestos de la invención, se fundamenta en el hecho de existir en el compuesto a reivindicar una mayor proporción o riqueza del enantiomero R, se habla que la biodegradación del metalaxilo y benalaxilo es fuertemente acelerada cuando presenta altas cantidades de enantiómero R respecto del enantiómero S.** Luego la ausencia o disminución del enantiómero S debe estar compelida o supeditada al enriquecimiento del que llaman principio activo, que no es otro que el enantiómero R del compuesto. Se verifica en los apartes técnicos del expediente que la biodegradación mejorada del metalaxilo y benalaxilo se hace patente solamente cuando presenta altas cantidades de enantiómero R, siendo necesario la ausencia o disminución del enantiómero S en las composiciones reivindicadas.

Sin embargo, la Sala considera que reivindicar una composición de sólo enantiómero R equivale a reivindicar esta sustancia en sí misma considerada, que ya es conocida y forma parte del estado de la técnica. En cuanto a la mayor *biodegradabilidad* reivindicada, se trata de un comportamiento exhibido por la sustancia en su medio de aplicación, o sea, una propiedad del producto a la vista de cualquier experto atento a la preservación de dicho medio.

En conclusión, el producto y el procedimiento no eran nuevos ni tenían altura inventiva.”⁴

Se resalta además que según las precisiones hechas por la citada Corporación Comunitaria *“No tendría nivel inventivo el objeto de la invención que reproduzca, en lo sustancial, la función, los medios y el resultado, que forme parte del estado de la técnica. Tampoco la tendría la combinación que busque obtener un efecto conocido, sobre la base de materiales, propiedades o procedimientos también conocidos, toda vez que no bastará la sustitución de un elemento por otro cuyas propiedades sean conocidas como productoras de aquel efecto.”*

Los anteriores razonamientos imponen negar las pretensiones de la demanda.

En mérito de lo expuesto, el Consejo de Estado, Sala de lo Contencioso Administrativo, Sección Primera, administrando justicia en nombre de la República y por autoridad de la Ley,

F A L L A :

NIÉGANSE las pretensiones de la demanda.

COPIESE, NOTIFIQUESE Y CUMPLASE.

Se deja constancia de que la anterior sentencia fue leída, discutida y aprobada por la Sala en sesión de la fecha.

MARTHA SOFÍA SANZ TOBÓN
Presidenta

GABRIEL E. MENDOZA MARTELO

⁴ Consejo de Estado Sala de lo Contencios Administrativo, Sección Primera, Sentencia del 22 de marzo de 2007, dictada en el expediente N°11001-032-4000- 2001-00011-01. M.P. Dr. Camilo Arciniegas Andrade.

CAMILO ARCINIEGAS ANDRADE RAFAEL E. OSTAU DE LAFONT PIANETA