



Universidad de Buenos Aires
Facultad de Ciencias Económicas



Maestría en Economía

“El rol de la vinculación público privada en la generación de conocimientos tecnológicos. Los casos de las empresas biotecnológicas Biosidus y Amega Biotech”

Petelski, Natalia Cintia

“El rol de la vinculación público privada en la generación de conocimientos tecnológicos. Los casos de las empresas biotecnológicas Biosidus y Amega Biotech”

Universidad de Buenos Aires
Facultad de Ciencias Económicas

Maestría en Economía

“El rol de la vinculación público privada en la generación de conocimientos tecnológicos. Los casos de las empresas biotecnológicas Biosidus y Amega Biotech”

Autora: Petelski, Natalia Cintia
Directora: Gutman, Graciela Elena

Agosto, 2012

Agradecimientos

Quiero agradecer en primer lugar a mi Directora Graciela Gutman, a quien admiro y aprecio profundamente, no solo por su constante dedicación para orientarme en la realización de esta investigación y sus valiosos aportes en cada etapa de la misma, sino también por haberme brindado la oportunidad de integrarme a su equipo de trabajo y alentarme a avanzar en la tarea de investigar.

A Valeria Arza y Anabel Marín, por las revisiones y comentarios al Plan de Tesis y la bibliografía suministrada, lo cual ha resultado de gran ayuda para definir y llevar adelante esta investigación.

A los directivos e investigadores de las empresas entrevistadas, que amablemente han dedicado gran parte de su tiempo para recibirme en las sucesivas entrevistas y responder a las preguntas realizadas. Asimismo, quiero agradecer a Alberto Díaz, quien por su amplia experiencia en biotecnología en salud humana me ha brindado valiosa información sobre las empresas y el sector.

A Darío Milesi y Vladimiro Verre, por los numerosos comentarios y aportes a la Tesis y porque junto a ellos continuo aprendiendo y formándome con investigadora en el Instituto de Industria de la Universidad Nacional de General Sarmiento.

Finalmente, quiero agradecer a mi familia, muy especialmente a Juan Pablo que me ha acompañado y apoyado incondicionalmente en esta tarea.

Índice general

Resumen	3
I- Introducción	4
II- Marco conceptual y metodológico.....	6
II.1. Introducción.....	6
II.2. Determinantes de la innovación empresarial: la innovación sistémica.....	6
II.3. Vinculación público-privada en el proceso de innovación. El caso de la biotecnología.....	12
II.4. Innovaciones institucionales en Estados Unidos y Latinoamérica en biotecnología.....	18
II.5. Metodología de investigación	20
III- La moderna biotecnología en salud humana	23
III.1. Introducción.....	23
III.2. Características del paradigma tecnológico de la biotecnología.....	23
III.3. La industria biotecnológica en Argentina	27
III.4. El mercado de los biosimilares y el contexto regulatorio en Argentina.....	32
IV- Presentación de los estudios de caso	35
IV.1. Introducción	35
IV.2. Principales características de las empresas consideradas.....	36
IV.3. Biosidus: Proyecto Interferón Recombinante	41
IV.4. Zelltek: Proyecto Eritropoyetina Humana Recombinante (EPO).....	47
V- Consideraciones sobre el rol de la vinculación pública-privada a partir de los estudios de caso.....	54
V.1. Introducción	54
V.2. Modelos organizacionales y modalidades de vinculación en los proyectos analizados.....	54
V.3. La vinculación público-privada y el proceso de innovación	57
V.4. Efectos de la vinculación público-privada sobre las trayectorias tecnológicas y las estrategias empresariales	62
VI- Conclusiones.....	72
Referencias bibliográficas.....	78
Índice de Cuadros.....	85
Índice de Esquemas	85
Anexos	86

Anexo 1. Listado de empresas biotecnológicas en salud humana en Argentina.	
Principales líneas productivas.....	86
Anexo 2. La infraestructura en Ciencia y Tecnología en Argentina vinculada con los desarrollos biotecnológicos en salud humana.....	87
2.1. Centros públicos de investigación y desarrollo. Clusters biotecnológicos	87
2.2. Políticas públicas de financiamiento e incentivos al sector. Programas regionales.....	91
Anexo 3. Diseño de las entrevistas	93
Anexo 4. Biosidus: Proyecto Interferón Recombinante.....	95
Anexo 5. Zelltek: Proyecto Eritropoyetina Humana Recombinante (EPO).....	103

Resumen

Esta investigación aborda la problemática de los efectos diferenciados sobre el proceso de innovación de las empresas que tienen las distintas modalidades de vinculación con la infraestructura de ciencia y técnica local y los modelos organizacionales definidos en base al nivel de integración y configuración de la cadena de valor de las firmas. El análisis se enmarca en la teoría neo-schumpeteriana y evolucionista de la innovación. La base empírica se apoya en estudios de caso de dos empresas innovadoras en el campo de la biotecnología en salud humana: Biosidus y Amega Biotech. Se encuentra que diferentes modelos organizacionales se asocian a diferentes modalidades de vinculación, permitiendo identificar patrones de vinculación seguidos por las empresas en sus trayectorias. Se identifican dos esquemas de vinculación: uno con características centralizadoras asociado al modelo organizacional integrado, y otro organizado en red en el cual se mantienen las principales características de la organización empresarial. La incidencia de los esquemas de vinculación se manifiesta de diversas maneras, mostrando efectos diferenciados principalmente sobre las motivaciones de las firmas para vincularse, las características que asume la vinculación, la organización del proceso de innovación y los senderos de aprendizaje. El esquema de vinculación definido como centralizador busca internalizar los conocimientos tecnológicos y tiene lugar a partir de interacciones esporádicas con fuentes externas de I+D en las cuales el flujo del conocimiento es unidireccional. Por el contrario, el esquema de vinculación organizado en red se caracteriza por mostrar una relación de largo plazo de coordinación e investigación conjunta y por el uso compartido de recursos, en la cual el flujo de conocimientos es bidireccional y la articulación de fuentes internas y externas de conocimiento es mayor. En este segundo caso, se observa una mayor flexibilidad para coordinar distintos actores y avanzar en nuevos proyectos de innovación. No obstante, las evidencias no son concluyentes sobre cual esquema de vinculación tiene una mayor potencialidad para avanzar en el sendero innovativo hacia productos con mayor grado de novedad.

I- Introducción

La importancia de la innovación en las estrategias competitivas de las firmas es ampliamente reconocida por la literatura teórica y empírica. En este contexto, la moderna biotecnología¹ representa una oportunidad para empresas de países de menor desarrollo relativo como Argentina pudiendo abrir importantes oportunidades de diversificación de sus aplicaciones industriales y generar innovaciones tecnológicas sistémicas. En Argentina los primeros desarrollos en biotecnología aplicada al área de salud humana comenzaron casi simultáneamente con los desarrollos a nivel mundial, a principios de los años ochenta, sentando los elementos de base y un amplio potencial para el desarrollo de estas tecnologías a nivel local.

La moderna biotecnología comprende un conjunto de tecnologías fuertemente basadas en el conocimiento científico. Parte significativa de su base de conocimiento se encuentra en las universidades y centros de investigación públicos impulsando a las firmas biotecnológicas a vincularse con tales instituciones para desarrollar sus capacidades científicas y tecnológicas. Esta característica distintiva de la biotecnología hace que resulte relevante el análisis de tales interacciones para explicar el proceso de innovación, planteando interrogantes acerca de las distintas modalidades de vinculación y sus posibles efectos diferenciados sobre dicho proceso.

Con el propósito de profundizar en el conocimiento de la dinámica del proceso de innovación y de la vinculación público-privada en biotecnología en salud humana en Argentina, la presente investigación se articula alrededor de los siguientes interrogantes:

- *¿Cómo se relacionan las modalidades de vinculación de las empresas con la infraestructura de Ciencia y Técnica local con su forma de organización empresarial?*
- *¿Inciden estos rasgos (organización empresarial y modalidades de articulación) en la organización y los resultados del proceso innovativo?*

¹ La biotecnología se define como la aplicación de la ciencia y la tecnología a organismos vivos, plantas, productos y sus modelos, modificando materiales vivos y no vivos para la producción de conocimientos, bienes y servicios. En su acepción *moderna*, se define por el uso de células, moléculas y procesos genéticos en la producción de bienes y servicios. Entre las técnicas que la conforman se encuentran las relacionadas con el ADN y el ARN (genómica, farmagenómica, ingeniería genética); las relacionadas con proteínas y otras moléculas; las técnicas de células y cultivos de tejidos; las técnicas de bioprocesamiento a partir de biorreactores; terapias génicas y vectores virales (OCDE, 2005; Van Beuzekom y Arundel, 2006; Zika, et al., 2007).

Las hipótesis de investigación de la presente Tesis son las siguientes:

H1: Diferentes modelos de organización empresarial, clasificados en base al nivel de integración y configuración de la cadena de valor de las firmas, se asocian a diferentes modalidades de vinculación.

H2: Los diferentes modelos de organización empresarial se apoyan en distinta medida en fuentes internas y externas de conocimiento mostrando un efecto diferenciado sobre el proceso de innovación.

Para testear las hipótesis y responder a las preguntas de investigación formuladas se emplea una metodología cualitativa, analizando como estudios de caso a dos empresas biotecnológicas nacionales líderes en el mercado local: Biosidus y Amega Biotech. La investigación se enmarca en la teoría neo-schumpeteriana y evolucionista de la innovación, que a partir de un enfoque sistémico concibe a la innovación como un proceso interactivo entre diversos agentes. El estudio de los diferentes paradigmas tecnológicos permite identificar distintos patrones sectoriales de progreso técnico. En este marco, el paradigma tecnológico de la moderna biotecnología, fuertemente intensivo en conocimientos científicos, lleva a considerar la literatura sobre vinculación entre firmas y universidades y centros públicos de investigación para explicar el proceso innovativo y los efectos que diferentes modalidades de articulación tienen sobre la utilización de fuentes internas y externas de conocimiento.

La Tesis se organiza en seis capítulos. Luego de la presente introducción, en el capítulo II se presenta el marco conceptual y metodológico de la investigación, en el cual se plantean los determinantes de la innovación considerados desde la visión sistémica, profundizando en la literatura sobre vinculación entre firmas y universidades y en las evidencias sobre la moderna biotecnología. En el capítulo III se describen las principales características del paradigma tecnológico de la moderna biotecnología, planteando sus particularidades y la conformación que esta industria adopta en Argentina. El capítulo IV presenta a las empresas y los proyectos de innovación tomados como estudios de caso en la investigación. Luego, en el capítulo V se analizan e interpretan ambas experiencias a partir del marco teórico adoptado y de los interrogantes planteados, exponiendo las principales reflexiones sobre el rol de la vinculación pública-privada que surgen de la evidencia analizada. Finalmente, en el capítulo VI se sintetizan las conclusiones de la investigación.

II- Marco conceptual y metodológico

II.1. Introducción

La literatura teórica y empírica sobre los procesos de innovación es muy amplia y no conforma hasta el momento un marco de análisis común. En este contexto, la presente investigación se enmarca en la visión sistémica del proceso innovador propuesta por los autores evolucionistas y neo-schumpeterianos, que conciben al proceso innovador como el resultado de la interacción de diversos actores y enfatizan la importancia del contexto institucional, económico y político. Dentro de este enfoque, para responder a los interrogantes planteados se profundizará en la literatura sobre vinculación público-privada, principalmente entre firmas y universidades.

El presente capítulo está organizado del siguiente modo. En el apartado II.2 se analizan los determinantes de la innovación empresarial desde la visión sistémica, precisando los conceptos de *paradigmas tecnológicos* y *patrones sectoriales* del cambio tecnológico relevantes para comprender el proceso innovador en biotecnología, y analizando los enfoques teóricos del *Sistema Nacional de Innovación* y de la *Triple Hélice*. En el apartado II.3 se abordan los principales aspectos estudiados en la literatura sobre vinculación entre firmas y universidades que resultan relevantes para el propósito de esta investigación, profundizando sobre el estudio de las motivaciones y las modalidades de vinculación y haciendo referencia al caso de la biotecnología. La importancia de los factores institucionales es considerada en el apartado II.4, en el cual se resumen los principales programas gubernamentales que impulsaron la relación entre firmas biotecnológicas y universidades en los países centrales y en Latinoamérica. Finalmente, en el apartado II.5 se presenta la metodología de investigación.

II.2. Determinantes de la innovación empresarial: la innovación sistémica

La literatura centrada en la temática de la innovación destaca diferentes aspectos y actores que intervienen en el proceso de cambio tecnológico. Abandonando la idea de concebir a dicho proceso como un “proceso lineal”, los autores evolucionistas han desarrollado la concepción interactiva de la innovación a partir de un enfoque sistémico. El marco teórico para analizar el proceso de innovación requiere considerar simultáneamente tanto las trayectorias de los paradigmas tecnológicos y los patrones sectoriales de innovación, particularmente relevantes para el caso de la biotecnología, como los factores económicos,

institucionales, organizacionales, sociales y políticos resaltados por los modelos interactivos, que configuran y condicionan los procesos de aprendizajes de las firmas y el desarrollo de sus capacidades. El presente apartado desarrolla los principales aportes teóricos en esta dirección.

El debate teórico acerca de los determinantes de la innovación se origina a partir del interés en identificar los *drivers* (impulsores) del cambio tecnológico planteados por los enfoques contrapuestos de *demand pull*² (Schmookler, 1962) y *science push*³ (Rosenberg, 1974). Ambas visiones se enmarcan en lo que se conoce en la literatura como “*modelo lineal de innovación*”, que concibe a la innovación como un proceso progresivo, secuencial y ordenado: en el caso “atraído por la demanda” a partir de la demanda de bienes intermedios o finales, y en el caso “empujado por la oferta” originado en los descubrimientos científicos⁴.

Buscando dar respuesta a las limitaciones que muestran los enfoques anteriores para explicar el proceso de innovación y las diferencias intersectoriales⁵, a partir de una mirada histórica del cambio técnico Dosi (1982) propone el concepto de “*paradigma tecnológico*” por analogía al de paradigma científico⁶ de Khun (1995 [1962]). Dosi define al paradigma tecnológico como “un modelo y un patrón de resolución de problemas tecnológicos seleccionados, basado en principios seleccionados derivados de las ciencias naturales con

² El enfoque demand pull es sostenido por Schmookler (1962), quién a partir del estudio de la industria norteamericana demuestra que la demanda, mediante su influencia en el tamaño de mercado y expectativas de ganancia, es el principal determinante de las variaciones del esfuerzo innovativo en cada sector.

³ Rosenberg (1974) critica a Schmookler por considerar que el avance científico genera una base de conocimiento igualmente accesible y aprovechable por todos los sectores, y sostiene que el ritmo y dirección del cambio tecnológico deriva de la disponibilidad de nuevos conocimientos científicos y sus posibilidades de aplicación tecnológica.

⁴ La concepción lineal del proceso de innovación se originó tras la Segunda Guerra Mundial y mantuvo una fuerte influencia teórica hasta la década de 1980. No obstante, hoy en día algunos autores resaltan la vigencia interpretativa y normativa de algunas de sus propuestas, por lo que sin ser la concepción dominante este enfoque continúa siendo relevante para comprender ciertos aspectos del proceso de innovación.

⁵ De acuerdo a Dosi (1982), las limitaciones de los enfoques demand pull y science push se centran básicamente en la naturaleza intrínsecamente incierta de la actividad innovativa dada la creciente complejidad de las actividades de I+D (que lleva a que el proceso de innovación sea planeado a largo plazo por las firmas y no una respuesta inmediata ante cambios de las condiciones de demanda) y en el desconocimiento de factores económicos como el crecimiento, las variaciones en la distribución del ingreso y de los precios relativos sobre el proceso de innovación.

⁶ Un *paradigma científico* se define como “una perspectiva que define problemas relevantes, un modelo o un patrón de búsqueda y cuestionamientos” (Dosi, 1982, p.152).

materiales tecnológicos seleccionados” y a la “*trayectoria tecnológica*” como “el patrón de la actividad normal de resolución de problemas en base a un paradigma tecnológico” (Dosi, 1982, p.152). El autor afirma que existen en general complementariedades entre trayectorias (diferentes formas de conocimiento, experiencia, calificaciones, etc.) que pueden facilitar o impedir desarrollos en otras tecnologías. A partir de este marco conceptual, el autor sostiene que el cambio tecnológico está determinado por las oportunidades específicas a un paradigma tecnológico. Las *fuerzas económicas* (búsqueda de beneficios y nuevos mercados, reducción de costos, precios relativos diferenciales, etc.), junto con los *factores institucionales* (intereses y estructura de las empresas, organismos gubernamentales, programas públicos, etc.) y los *factores sociales* (conflictos laborales y sociales, distribución del ingreso, etc.), estimulan el progreso técnico a lo largo de una trayectoria, operando como un “aparato de selección” de nuevas tecnologías, interactuando con su desarrollo, su obsolescencia y su sustitución. El mercado opera ex post como un mecanismo de selección entre una variedad de productos/empresas determinados por patrones tecnológicos; y cuando las nuevas tecnologías están emergiendo, como un sistema que selecciona entre las diferentes alternativas.

El concepto de paradigma tecnológico y la noción de las complementariedades entre trayectorias tecnológicas resultan sumamente relevantes para comprender el proceso de innovación en biotecnología. El paradigma tecnológico de la biotecnología se caracteriza por poseer una base de conocimiento científico de naturaleza multidisciplinaria, es decir, donde se combinan e integran una amplia variedad de disciplinas (biología molecular, química, ingeniería bioquímica, microbiología), cuya evolución histórica ha mostrado la complementariedad de sus trayectorias tecnológicas no sólo para posibilitar el surgimiento de la biotecnología como disciplina sino también sus desarrollos posteriores. Al mismo tiempo, la biotecnología es una tecnología genérica, transversal a una amplia gama de sectores productivos y de servicios, y en este sentido sus trayectorias tecnológicas también impactan sobre la evolución tecnológica de los mismos (Meyer-Krahmer y Schmoch, 1998; Orsenigo, 1999; Arundel, et al., 2006; Pisano, 2006; EC, 2007; Gutman y Lavarello, 2008).

A partir del marco teórico propuesto por Dosi (1982), entre otros, diversos autores han avanzado en la misma dirección al enfatizar la existencia de *patrones sectoriales* de cambio tecnológico. Con este propósito, Pavitt (1984) plantea una taxonomía de empresas en

términos de oportunidades tecnológicas diferenciales⁷, identificando a las empresas “*basadas en ciencia*” como aquellas cuya principal fuente de conocimiento tecnológico son las actividades de I+D basadas en el rápido desarrollo de las ciencias básicas. En este grupo se puede ubicar a las empresas biotecnológicas, cuyo campo científico de conocimiento se localiza en lo que Stokes (1994) denomina “*cuadrante de Pasteur*” para referirse a los casos en los cuales la investigación busca profundizar los conocimientos fundamentales pero se ve fuertemente influenciada por el tipo de conocimiento relevante para resolver problemas y alcanzar objetivos prácticos. También en esta línea de análisis, autores con un enfoque evolucionista desarrollan la idea de “*regímenes tecnológicos*”, que de acuerdo a Malerba y Orsenigo (1997) fue inicialmente introducida por Nelson y Winter (1982) para otorgar una descripción del contexto tecnológico en el que las firmas operan. Winter (1984) enfatiza las diferencias en las características y funcionamiento de las fuentes de conocimiento (imitación a competidores, contexto externo de la firma, habilidades para mejorar rutinas, etc.), planteando un rol diferenciado entre las firmas entrantes y las establecidas en el mercado. Malerba y Orsenigo (1995; 1997)⁸ en tanto definen los regímenes tecnológicos en términos de las *oportunidades de innovación* de cada tecnología (relacionadas a la investigación universitaria y sus mecanismos de vinculación con la industria, links entre firmas, interacción con usuarios y proveedores), las *condiciones de apropiabilidad* de los resultados de la innovación, las *condiciones de acumulatividad* y las *características de la base de conocimiento* (ciencias básicas y aplicadas, carácter tácito o codificado, simple o complejo, genérico o específico del conocimiento)⁹.

Estos aportes teóricos llevan a considerar al proceso de innovación de modo *sistémico*, dando lugar al surgimiento de los “*modelos interactivos de innovación*”. Desde esta perspectiva se sostiene que “el cambio tecnológico surge a partir de un proceso continuo de absorción y creación de conocimientos de las firmas, determinado en parte por

⁷ Pavitt (1984) clasifica a las empresas en cuatro tipos de acuerdo al origen de la tecnología, las necesidades de los usuarios y las posibilidades de apropiación de la tecnología que caracterizan a las diferentes trayectorias tecnológicas: a) *dominadas por proveedores*; b) *proveedores especializados* (de equipos, bienes de capital a medida); c) *intensivas en escala*; y d) *basadas en ciencia*. Las propuestas del autor surgen de analizar datos sobre 2000 innovaciones significativas ocurridas en Gran Bretaña durante el período 1945 a 1979.

⁸ Las conclusiones de Malerba y Orsenigo (1995) surgen a partir del análisis de datos de Alemania, Francia, Reino Unido e Italia para el período 1968-1986, clasificados en 33 tipos de tecnologías.

⁹ El conocimiento *tácito* hace referencia a aquel conocimiento que es difícil de transferir a otras personas en forma verbal o por escrito y por lo tanto no puede separarse del individuo o la organización que lo posee (Nonaka y Takeuchi, 1995; Nonaka y Von Krogh, 2009), a diferencia del conocimiento *codificado* que es aquel que puede ser transcrito y transmitido a los demás (Cohen y Levinthal, 1990).

conocimientos externos y en parte por las capacidades y conocimientos internos acumulados” (Lall, 1992, p.2). Cohen y Levinthal (1990, p.128) definen la “*capacidad de absorción*” de las firmas como la “capacidad para reconocer el valor de información externa nueva y valiosa, asimilarla y aplicarla con fines comerciales”; la cual está fuertemente condicionada por sus conocimientos y experiencias previas (son *path-dependent*). Lall (1992), en tanto, resalta la importancia de la “*capacidad tecnológica*” al definir las capacidades de las firmas como la interacción compleja de habilidades, conocimiento tecnológico y estructuras organizacionales requeridas para operar eficientemente la tecnología. La innovación debe entenderse como un proceso interactivo en el cual las firmas aprenden tanto de las experiencias propias como de una amplia variedad de fuentes externas de conocimiento (nacionales y extranjeras) tales como otras empresas, clientes, proveedores, universidades, laboratorios de investigación, agencias gubernamentales e instituciones como el sistema de educación y entrenamiento (Freeman, 1994).

Entre los modelos interactivos de innovación se encuentran el enfoque teórico del “*Sistema Nacional de Innovación*” (SNI), el cual plantea la existencia de especificidades nacionales que inciden de manera directa en las formas e intensidad que adquiere el proceso de innovación¹⁰. Siguiendo a Edquist (1997), Freeman (1987 p.1) define al SNI como “la red de instituciones en los sectores público y privado cuyas actividades e interacciones inician, importan, modifican y difunden nuevas tecnologías”¹¹. Para Lundvall (1992) y Johnson y Lundvall (1994) el SNI se define a partir de la estructura de producción y del marco institucional de un país¹². La estructura productiva determina las relaciones entre empresas y sectores (vinculaciones entre firmas y vinculaciones usuarios-productores), así como también sus rutinas. El entorno institucional no se reduce a las instituciones formalmente constituidas como los sistemas de apropiabilidad, relaciones laborales y las instituciones gubernamentales y políticas, sino que abarca también la estructura de rutinas, normas, reglas y leyes que rigen el comportamiento y determinan las relaciones entre los agentes. El

¹⁰ Numerosos trabajos empíricos evidencian la existencia de importantes diferencias en los sistemas nacionales en materia de capacidad de innovación para explicar el desarrollo desigual de la economía mundial y las divergencias en las tasas de crecimiento entre países (Freeman, 1995).

¹¹ De acuerdo a Lundvall (2009), el primer trabajo escrito donde se utilizó el concepto *Sistema Nacional de Innovación* fue el artículo inédito de Christopher Freeman (1982), en el cual el autor toma la noción de *Sistemas Nacionales de Producción* de Friedrich List (1841) como punto de referencia fundamental. Sin embargo, Freeman (1995) le atribuye a Lundvall (1992) el haber tomado la idea de Friedrich List (1841) e introducir dicho concepto.

¹² Lundvall (1992) y Johnson y Lundvall (1994) presentan una definición más amplia que la propuesta por Nelson (1993), para quien el SNI se centra en las organizaciones e instituciones dedicadas a actividades de ciencia y tecnología.

aprendizaje no se limita únicamente al que resulta de la educación, el entrenamiento o a las actividades formales de I+D, sino que incluye también al aprendizaje por las operaciones de producción (*learning-by-doing*), utilización de la tecnología (*learning-by-using*) e interacción entre diferentes actores (*learning-by-interacting*) (Lundvall, 1992; Johnson y Lundvall, 1994; Edquist, 1997). Siguiendo esta línea de análisis de los SNI, varios autores se han centrado en ámbitos geográficos más acotados dando lugar a los “*Sistemas Regionales de Innovación*” o “*Sistemas Locales de Innovación*” (Yoguel, 2000; Doloreux y Parto, 2004; Lundvall, 2009). Otros autores, en tanto, apoyados en dicho marco de análisis y en la noción de regímenes tecnológicos han propuesto el concepto de “*Sistema Sectorial de Innovación*” para explicar el sesgo sectorial de la conducta innovativa¹³ (Breschi y Malerba, 1997; Malerba y Orsenigo, 1997). En suma, si bien no existe entre los autores una definición consensuada sobre los sistemas de innovación, este enfoque teórico se caracteriza por considerar no solo a los factores económicos sino también a los institucionales, organizacionales, sociales y políticos para comprender el proceso de innovación (Edquist, 1997).

También dentro de los modelos interactivos de innovación se encuentra el enfoque de la “*Triple Hélice*” introducido por Etzkowitz y Leydesdorff (2000) para resaltar la idea de que los límites entre lo público y lo privado, la ciencia y la tecnología, la universidad y la industria se vuelven cada vez más difusos, conformando una Triple Hélice universidad-industria-gobierno que configura una red de conocimiento que se superpone a las esferas institucionales. Las organizaciones actúan no separadamente como en el modelo lineal de innovación, sino a través de varias alianzas y acuerdos, creando vínculos entre las tres hélices del modelo y dando origen a organizaciones emergentes de tales interacciones (Etzkowitz, et al., 2000). En este enfoque, las universidades pasan a tener un rol central en el proceso de innovación al combinar la enseñanza con la investigación¹⁴. Considerando a los países en desarrollo, el enfoque de la Triple Hélice debe ser adaptado para incluir no solo a las universidades, sino

¹³ Siguiendo a Malerba y Orsenigo (1997), el concepto de *Sistema Sectorial de Innovación* ha sido propuesto por Breschi y Malerba (1997) para definir al conjunto de empresas que participan en los procesos de desarrollo y producción de un determinado sector y a las empresas generadoras y usuarias de las tecnologías dominantes en dicho sector. Las firmas pueden relacionarse a través de procesos de interacción y cooperación para la producción y el desarrollo tecnológico y/o mediante procesos de competencia y selección a partir de sus competencias innovativas, productivas y comerciales.

¹⁴ Autores como Lundvall (2009) critican al enfoque de la Triple Hélice el hecho de centrarse únicamente en la ciencia y el rol de las universidades en la innovación, considerándolo como una herramienta de análisis para un subsistema en lugar de una alternativa al enfoque de los Sistemas de Innovación.

también a institutos técnicos, centros de investigación y escuelas regionales (Etzkowitz, et al., 2005).

Finalmente, dentro de los modelos interactivos de innovación se pueden mencionar también algunos enfoques aplicados al caso de los países latinoamericanos. Las experiencias de dichas economías han sido analizadas por varios autores, un trabajo pionero es el modelo teórico del “*triángulo de Sábato*” (Sábato y Botana, 1968). Este enfoque busca captar la idea de que los actores que participan en el proceso de innovación se pueden agrupar en los tres vértices de un triángulo, a los que respectivamente denominan gobierno, estructura productiva e infraestructura científico-tecnológica¹⁵. Las relaciones que configuran el triángulo tienen múltiples dimensiones: dentro de cada vértice (intrarrelaciones), entre los tres vértices (interrelaciones) y entre cada vértice en forma aislada o bien el conjunto del triángulo con el contorno externo (extrarrelaciones).

En resumen, los aportes teóricos de los autores evolucionistas llevan a concebir al proceso de innovación como un proceso sistémico que surge a partir de la interacción y sinergias entre distintos tipos de actores públicos y privados; en el cual inciden factores de contexto como el marco institucional, social y político, y que tiene lugar a partir de las oportunidades de los diferentes paradigmas tecnológicos, las complementariedades entre sus trayectorias y los patrones sectoriales de innovación.

II.3. Vinculación público-privada en el proceso de innovación. El caso de la biotecnología

A partir de los enfoques neo-schumpeterianos y evolucionistas, se reconoce que la innovación es un proceso sistémico que tiene lugar en el marco de múltiples y complejas interacciones entre diferentes tipos de agentes (Freeman, 1987; Lall, 1992; Lundvall, 1992; Nelson, 1993; Freeman, 1994; Johnson y Lundvall, 1994; Etzkowitz y Leydesdorff, 2000). Considerando los diferentes actores y factores que conforman, intervienen y condicionan dicho proceso, en sectores basados en conocimientos científicos como la biotecnología (Meyer-Krahmer y Schmoch, 1998; Pisano, 2006) y para el propósito de esta investigación

¹⁵ El modelo del triángulo de Sábato privilegia al Estado como generador de incentivos para su articulación con empresas privadas e instituciones de ciencia y tecnología, dado que en América latina durante los años 1960s cuando los regímenes militares apoyaban el desarrollo tecnológico mediante proyectos a gran escala orientados desde arriba (top-down) se consideraba que solo dicho actor contaba con la capacidad organizacional para conducir la innovación y el desarrollo (Etzkowitz y Carvalho de Mello, 2004).

resulta relevante analizar las especificidades en torno a la relación público-privada, particularmente las vinculaciones entre firmas y universidades y centros públicos de investigación. En este apartado se plantearán los principales aspectos a considerar sobre la articulación entre conocimientos científicos e innovación, abordando el debate sobre *ciencia libre vs. ciencia propietaria* al que vinculación entre la academia y la industria da origen y haciendo referencia al caso de la biotecnología.

Un punto de inicio para comprender la vinculación público-privada es analizar los motivos que dan lugar a la misma. Desde el punto de vista de las empresas, la literatura señala diversas motivaciones para desarrollar relaciones con una universidad o centro de investigación; respondiendo principalmente a criterios prácticos como solucionar determinados problemas de producción, reducir costos de monitoreo o de desarrollo científico y utilizar la infraestructura de investigación pública (Cimoli, et al., 2010). Siguiendo a varios autores analizados por George, et al. (2002), las actividades de vinculación permiten compartir equipamiento, personal dedicado a actividades de I+D, información a través de las interacciones sociales y en el caso de las firmas que se vinculan con universidades prestigiosas, incrementar su credibilidad y legitimidad ante los accionistas y facilitar futuros socios tecnológicos. Las diferentes motivaciones adquirirán mayor o menor importancia de acuerdo al sector económico del que se trate y de la etapa de la cadena de valor en la cual se recurra a la vinculación. En el caso de la biotecnología donde las capacidades científicas y tecnológicas representan una ventaja competitiva fundamental para las firmas y gran parte del conocimiento es tácito, las motivaciones para la vinculación público-privada se relacionan principalmente a la necesidad de acceder al conocimiento científico (Cimoli, et al., 2010). La naturaleza multidisciplinaria de la base de conocimiento de este paradigma tecnológico y el carácter recombinante de conocimientos científicos y tecnológicos que su tecnología implica llevan a la necesidad de juntar diferentes capacidades (competencias complementarias) y bases de conocimiento que difícilmente se encuentran en una única institución (Arora y Gambardella, 1990; Powell, et al., 1996). Como se verá en mayor detalle al caracterizar al paradigma biotecnológico en el apartado III.2, otros autores como Pisano (2006) ponen el énfasis en el interés de las firmas de distribuir riesgos en un área de investigación altamente incierta como lo es la biotecnología en salud humana.

Los modos de vinculación entre firmas y universidades son diversos y dependen principalmente de los objetivos buscados en la vinculación por ambos actores; aunque los mismos varían según el tipo de tecnología, el sector industrial y el contexto o Sistema

Nacional de Innovación en el que operan las firmas (Freeman, 1994)¹⁶. Entre las modalidades de vinculación generalmente señaladas por la literatura se encuentran las siguientes (Meyer-Krahmer y Schmoch, 1998; Cohen, et al., 2002; Schartering, et al., 2002; Brennenraedts, et al., 2006; D'Este y Patel, 2007; Cimoli, et al., 2010):

- empleo de graduados y estudiantes universitarios, pasantías en la industria
- encuentros informales entre investigadores e intercambio de información en redes de profesionales
- actividades de divulgación y difusión realizadas en seminarios, conferencias y publicaciones conjuntas
- contratación de servicios por parte de la firma como consultorías y/o asistencia técnica para dar solución a problemas específicos, acuerdos para el uso de equipos e infraestructura
- programas de investigación conjunta, cooperación en I+D e intercambio de investigadores
- licencias sobre patentes universitarias o de centros públicos de investigación
- empresas de base tecnológica incubadas o spin-off de universidades, centros públicos de investigación o parques tecnológicos.

La literatura sobre vinculación entre firmas y universidades coincide en general en que la interacción tiene lugar a partir de múltiples canales y las firmas se basan en más de una modalidad a la vez para vincularse. En el caso de la biotecnología, Meyer-Krahmer y Schmoch (1998) encuentran que los acuerdos de colaboración y los contactos informales son las modalidades identificadas como más relevantes¹⁷.

No obstante, varios autores ponen el énfasis en los efectos diferenciados de los diferentes modos de vinculación. Si bien existe cierto consenso en la literatura sobre el potencial que las vinculaciones entre firmas y universidades tienen para la creación y difusión del conocimiento (Dasgupta y David, 1994; Nelson, 2004), las diferentes modalidades muestran distintos grados de complejidad y se caracterizan por mostrar diferencias en cuanto a la frecuencia, duración, flexibilidad y dirección de la relación que pueden incidir en la

¹⁶ Es amplia la literatura que busca identificar las características de las firmas, sector industrial, universidades e investigadores que inciden en la probabilidad de vincularse y analiza los modos de vinculación más utilizados en cada caso (véase por ejemplo, Cohen, et al., 2002; Schartering, et al., 2002; D'Este y Patel, 2007; Giuliani y Arza, 2009).

¹⁷ Las conclusiones de Meyer-Krahmer y Schmoch (1998) surgen a partir del análisis de datos de una encuesta realizada a universidades en Alemania.

generación y difusión de conocimientos resultante (Meyer-Krahmer y Schmoch, 1998; Arza, 2010; Cimoli, et al., 2010). En este sentido, Giuliani y Arza (2009) difieren de gran parte de literatura que asume que la vinculación en si misma tiene un efecto beneficioso, al señalar que la misma implica costos y beneficios que llevan a que algunos tipos de vinculaciones tengan un mayor potencial de difusión del conocimientos a otras firmas (sean “más valuales”)¹⁸. En su análisis del sector industrial argentino, Arza (2010) señala asimismo la existencia de beneficios y costos diferenciales de acuerdo al tipo de vinculación, encontrando que aquellos modos de interacción que favorecen un flujo bidireccional de conocimiento muestran un mejor balance costo-beneficio cuando ambos actores tienen fuertes capacidades en los conocimientos relevantes y actúan de manera proactiva hacia el aprendizaje y en contra de comportamientos oportunistas de las firmas que se vinculan. El siguiente Cuadro resume las principales dimensiones que definen el grado de complejidad de las diferentes modalidades de vinculación entre firmas y universidades (Cimoli, et al., 2010):

Cuadro N° 1. Modalidades de Vinculación: factores que caracterizan su complejidad

Modalidad de Vinculación	Dirección	Tipo de conocimiento	Formalidad	Plazo temporal
Flujos de recursos humanos	unidireccional	tácito	baja	corto
Contactos informales	bidireccional	tácito	baja	corto
Actividades de divulgación y difusión del conocimiento	unidireccional	codificado y oficial	media a baja	corto
Contratación de Servicios	unidireccional	codificado, pero también tácito	media a alta	medio o corto
Proyectos conjuntos	bidireccional	codificado y oficial, pero también tácito	alta	medio a largo
Licenciamiento	bidireccional	codificado y oficial (regulado por el sistema de propiedad intelectual)	alta	largo
Empresas de base tecnológica	bidireccional	codificado y oficial (regulado por el sistema de propiedad intelectual); tácito (cuando los investigadores se convierten en emprendedores)	alta	largo

Fuente: Comisión Económica para América Latina y el Caribe (Cimoli, et al., 2010).

¹⁸ A partir de evidencia empírica sobre la industria del vino en Chile e Italia, Giuliani y Arza (2009) analizan los factores que afectan la difusión de conocimientos de aquellas firmas vinculadas a las universidades, encontrando que las firmas con una mayor base de conocimiento se asocian con un mayor nivel de difusión de los conocimientos, tanto en el caso de firmas vinculadas como no vinculadas.

El análisis de las motivaciones desde el punto de vista de las universidades resulta aun más complejo, ya que el involucramiento de las universidades en la industria depende de la tradición cultural de cada país y del tipo de sistema universitario de que se trate (público-privado, nacional-regional). En general la literatura suele señalar a la búsqueda de recursos económicos y financiamiento como la principal motivación, aunque también menciona el conocimiento tecnológico que aportan las firmas al plantear problemas que impulsan la investigación (Meyer-Krahmer y Schmoch, 1998; George, et al., 2002)¹⁹. La evidencia empírica sobre universidades altamente intensivas en investigación en ciencias de la vida como lo es la biotecnología en Estados Unidos muestra que los vínculos con el sector industrial permiten a las universidades evaluar el impacto económico potencial de sus innovaciones y valorizar su portafolio de patentes (Owen-Smith y Powell, 2003), así como posicionarse en la comunidad universitaria y ampliar la legitimidad de sus campos de estudio (Jong, 2008).

Asociado a las motivaciones por parte de las universidades, la literatura señala asimismo ciertas controversias en torno a la vinculación público-privada que se enmarcan dentro de un debate más amplio acerca del rol que deben cumplir las universidades. El principal debate se origina en torno a los objetivos de la investigación financiada con fondos públicos, planteando si la agenda de investigación debe estar o no condicionada por los problemas de la industria y cómo deben fijarse las prioridades. Se argumenta al respecto que las demandas de la industria pueden desviar las líneas de investigación de los objetivos sociales y se plantea el interrogante acerca del modo en que deben usarse y difundirse los resultados de la investigación. Esto último está relacionado con el riesgo, ampliamente señalado en la literatura, de privatización de los resultados de la investigación financiada con fondos públicos (Nelson, 2004; Giuliani y Arza, 2009; Arza, 2010). Sobre este último aspecto, Nelson (2004) defiende enfáticamente la apertura del conocimiento científico básico al resaltar el riesgo que su privatización implica tanto para el avance de la ciencia como de la tecnología. La crítica del autor no se orienta al patentamiento de los resultados de la investigación científica que son directamente aplicables (siempre que la patente se limite a dicho uso puntual), sino a la dificultad que enfrenta la comunidad científica para trabajar libremente con los nuevos descubrimientos científicos en su búsqueda de avanzar sobre los mismos o que

¹⁹ La literatura analiza asimismo las barreras a la vinculación, mayormente desde el punto de vista de las universidades, mencionando como las principales a la orientación de corto plazo de las firmas y las diferencias culturales entre ambos tipos de actores (Vedovello, 1997; Meyer-Krahmer y Schmoch, 1998; Cimoli, et al., 2010).

enfrentan las firmas para utilizarlos en el desarrollo de nuevos productos en aquellos casos en los cuales los conocimientos científicos tienen un amplio potencial de uso (Nelson, 2004).

Los autores que sostienen la importancia de una mayor interacción directa de las universidades y su contribución hacia el sector productivo (Slaughter y Leslie, 1997; Etzkowitz y Leydesdorff, 2000) enmarcan dichos roles en lo que se conoce en la literatura como la “*tercer misión*” de las universidades, que surge a partir de la segunda revolución académica²⁰ y considera a las universidades como actores decisivos en el proceso de desarrollo social y económico de los países. Los cambios que en este sentido están comenzando a observarse en las universidades de los países desarrollados, principalmente en Estados Unidos, pueden ser interpretados a través del enfoque de la Triple Hélice como una nueva configuración de fuerzas institucionales que emergen dentro del sistema de innovación, dando lugar al surgimiento de nuevas formas organizacionales e institucionales cruzadas entre distintas universidades o entre la universidad, las firmas y el gobierno (Etzkowitz, et al., 2000). Dichas formas organizacionales e institucionales resultantes son mejor conceptualizadas como “instituciones híbridas” (o “firmas híbridas”), dado el fuerte enraizamiento de las instituciones que las componen y los límites borrosos que las definen (Fransman, 2001). Autores que sostienen el enfoque de la “*nueva economía de la ciencia*” (Dasgupta y David, 1994), por el contrario, ponen el énfasis en las diferencias organizacionales y de funcionamiento entre la academia y la industria al considerarlas como dos esferas diferentes.

Resumiendo, lejos de existir un consenso en la literatura acerca de las características que asume o debería asumir la vinculación público-privada, el debate continúa vigente y no existe acuerdo entre los autores sobre el impacto que en términos sociales tiene la misma en el proceso de innovación. La controversia entre ciencia libre vs. ciencia propietaria no está cerrada, y si bien existen beneficios potenciales de la vinculación tanto para los actores públicos como los privados, los mismos dependen del tipo y calidad de la misma. Aspectos como las características de la tecnología, el sector industrial, la etapa de la cadena de valor en la cual se origina la vinculación y el contexto o Sistema Nacional de Innovación en el que operan las firmas deben ser considerados para comprender y caracterizar a las vinculaciones público-privadas.

²⁰ La primera revolución académica es la que llevó a que la investigación se convierta en la segunda misión de las universidades complementando la tarea tradicional de enseñanza (Etzkowitz y Leydesdorff, 2000; Slaughter y Leslie, 1997).

II.4. Innovaciones institucionales en Estados Unidos y Latinoamérica en biotecnología

El contexto institucional y las políticas del Estado juegan un rol central para impulsar las vinculaciones público-privadas y el proceso de innovación, tal como surge del enfoque teórico de los modelos interactivos analizados previamente. Por el impacto que las innovaciones institucionales de Estados Unidos en los años ´80 tuvieron no solo en las relaciones entre firmas y universidades (en dicho país y el resto del mundo) sino en el desarrollo de la biotecnología en salud humana, en el presente apartado se sintetizan las principales políticas gubernamentales adoptadas en dicho país y el modo en el que impactaron en las innovaciones. El análisis del caso estadounidense como país líder a nivel mundial en biotecnología resulta relevante para contrastar las experiencias de los países latinoamericanos.

Estados Unidos llevó adelante a comienzos de la década del ´80 un amplio programa gubernamental que buscó como principal objetivo fortalecer la competitividad de las empresas estadounidenses en los mercados mundiales (Ernst & Young, 2009). Dentro del paquete de medidas, una de las principales innovaciones es la *Bayh-Dole Act* (1980), que entre otras cosas autorizó a las universidades e instituciones académicas a patentar los resultados de sus investigaciones financiadas con fondos públicos y transferir estas patentes a empresas principalmente norteamericanas bajo la forma de licencias exclusivas o la creación de joint-ventures. Esta legislación fue decisiva para la creación de oficinas de transferencia tecnológica y patentes dentro de las universidades estadounidenses y para el surgimiento de actores “híbridos” como los institutos mixtos y las empresas de base tecnológica originadas desde las universidades (spin-offs universitarios), impactando incluso en varios países que buscaron, sin éxito, replicar dicho modelo. Otros cambios institucionales que conformaron el paquete de modificaciones y asimismo impulsaron una aceleración en la privatización de los conocimientos científicos en Estados Unidos son las modificaciones introducidas en el sistema de derechos de propiedad intelectual (se amplió el campo de lo patentable a la materia viva) y los cambios introducidos en 1984 en la regulaciones financieras que permitieron la creación de un mercado financiero especializado en la mercantilización de los derechos de propiedad intelectual (DPI/patentes) y posibilitaron a las empresas a cotizar en bolsa sin necesidad de presentar resultados positivos o de poseer activos físicos, sólo contando con DPI (Coriat y Orsi, 2002; Coriat, et al., 2003; Pisano, 2006; Hopkins, et al., 2007; Gutman y Lavarello, 2010a).

La evidencia empírica sobre los efectos de dichos cambios institucionales resalta el marcado incremento que en los últimos años ha tenido el patentamiento de las universidades (Owen-Smith y Powell, 2003) y en particular en relación a las firmas biotecnológicas, la importancia que los acuerdos de colaboración con centros públicos de investigación y universidades tienen para la innovación en biomedicina (Owen-Smith, et al., 2002), poniendo en evidencia el grado de desarrollo que el Sistema Nacional de Innovación (SNI) tiene en Estados Unidos y Europa.

Las experiencias de los países latinoamericanos son ampliamente analizadas por Sutz (2000) y Arocena y Sutz (2001), quienes enfatizan sobre las diferencias institucionales que dichas economías muestran con respecto a la de los países centrales para explicar su desempeño innovativo y las características que asume la vinculación público-privada:

- Las economías latinoamericanas se caracterizan por poseer SNI débiles, lo cual se ve reflejado en la ausencia de instituciones diversificadas y específicas orientadas a apoyar la innovación en todos sus niveles y en la desarticulación de funciones y organizaciones existentes.
- Las oficinas de transferencia de las universidades latinoamericanas en general no llevan adelante acciones para promocionar sus capacidades o dar a conocer los posibles usos de sus conocimientos, esperando por el contrario que las demandas surjan del sector productivo.
- Las universidades enfrentan dificultades para patentar sus innovaciones al no contar con recursos ni capacidades organizacionales para el registro de patentes nacionales y en el exterior, ni con el “enforcement” necesario para su cumplimiento.
- El presupuesto universitario en general resulta insuficiente, induciendo a que los investigadores busquen ingresos extras trabajando como consultores, ofreciendo asistencia técnica o incluso migrando al exterior. Este comportamiento individualista lleva a la fragmentación de la comunidad universitaria, en la cual los recursos pasan a distribuirse según el tipo de investigación, la orientación de la disciplina y las habilidades para conseguir financiamiento externo.
- Los investigadores universitarios deben enfrentar asimismo la contradicción del sistema de evaluación, que no toma en cuenta el impacto social de los descubrimientos y se basa por el contrario en la publicación de papers en journals internacionales.

- Existe una baja participación del sector privado en proyectos de innovación conjuntos con universidades e instituciones públicas de investigación, siendo las experiencias exitosas casos más bien aislados que generalizados²¹.
- Muchas de las dificultades que muestran la academia y el sector productivo para vincularse son consecuencia de las políticas económicas impuestas por el Consenso de Washington en los años ´90 sobre las economías latinoamericanas, que llevaron al achicamiento del Estado tras el proceso de privatizaciones, la desindustrialización del sistema productivo como resultado de la abrupta y total apertura económica, y a un perfil de especialización basado principalmente en recursos naturales (commodities con bajo valor agregado).

Las experiencias analizadas muestran la importancia de las instituciones para comprender el proceso de innovación y explicar las diferencias entre países en materia de vinculaciones público-privadas, apoyando lo postulado por el enfoque de los Sistemas de Innovación en relación al rol central de las instituciones. Sin embargo, si bien pueden ser requeridas innovaciones institucionales para desarrollar el sistema de innovación, la experiencia de los países latinoamericanos pone en evidencia el riesgo que implica trasladar las instituciones de los países desarrollados sin adaptarlas o adecuarlas a la realidad de los países en desarrollo.

II.5. Metodología de investigación

Este apartado tiene como objeto presentar la metodología de investigación empleada en la presente Tesis, sus principales ventajas y desventajas, las fuentes de información utilizadas y el modo a partir del cual se responderán a los interrogantes planteados.

Para la realización de la investigación se ha optado por emplear una metodología *cualitativa*, mediante la estrategia de investigación de los *estudios de caso*. La elección de dicha estrategia de investigación responde principalmente a tres cuestiones (Yin, 2003): a) el tipo de pregunta de investigación planteado, que busca entender *cómo* se relacionan las modalidades que las empresas biotecnológicas eligen para vincularse con la infraestructura de Ciencia y Técnica local con su forma de organización empresarial y *cómo* inciden estos rasgos en la organización y los resultados del proceso innovativo; b) el hecho de que no se

²¹ Véase Sutz (2000) para un análisis de las experiencias exitosas que han surgido a partir de políticas gubernamentales implementadas para articular la producción y la investigación (políticas “desde arriba” o top-down).

puedan controlar los comportamientos y eventos actuales, a diferencia de lo que sucede con los experimentos en los cuales el investigador puede manipular los comportamientos en forma directa, precisa y sistemática; y c) el foco de la investigación sobre fenómenos contemporáneos.

Con respecto a la metodología de los estudios de caso, no existe acuerdo entre los autores sobre el alcance y finalidad de los mismos. En este sentido, la presente investigación se enmarca en lo planteado por Yin (2003), quien sostiene que puede haber estudios de caso *exploratorios*, *descriptivos* o *explicativos* (Yin, 1981a; b) y critica a los científicos sociales que creen que los estudios de casos son solo apropiados para la etapa exploratoria de una investigación (como por ejemplo, Shavelson y Townes, 2002). Otros enfoques como Fassio et al. (2004) resaltan el carácter descriptivo de los estudios de caso señalando que el diseño de investigación difiere según se trate de estudios exploratorios, descriptivos o explicativos, aunque reconocen que en general ninguno de estos tipos de investigación se presenta en forma pura.

Como cada estrategia de investigación, los estudios de caso también tienen ventajas y desventajas. Siguiendo a Yin (2003), las desventajas principalmente mencionadas se relacionan a la falta de rigor del método de investigación y la imposibilidad de hacer generalizaciones científicas. Con respecto a la primer cuestión, el autor señala que los sesgos también pueden tener lugar en los experimentos (Rosenthal, 1996) y en el uso de otras estrategias de investigación como el diseño de cuestionarios para las encuestas (Sudman y Bradburn, 1982) o la investigación histórica (Gottschalk, 1968). Sobre la generalización, sostiene que los estudios de casos al igual que los experimentos son generalizables a proposiciones teóricas, no a la población o al universo. Los estudios de caso no representan una muestra, y al realizar un estudio de caso el objetivo es generalizar la teoría (generalización analítica) y no enumerar frecuencias (generalización estadística). La principal ventaja de los estudios de casos es que permiten comprender los complejos fenómenos sociales, en los cuales las condiciones del contexto guardan una fuerte relación con el fenómeno bajo estudio.

Entre las dificultades que presenta la investigación de la actividad innovadora en biotecnología en Argentina la principal se relaciona a la inexistencia, hasta el momento, de un relevamiento periódico de empresas biotecnológicas. Cabe mencionar que los relevamientos que realiza el INDEC mediante las Encuestas industriales y la Encuesta Tecnológica no captan específicamente las actividades biotecnológicas, sumado al hecho de

que las empresas biotecnológicas tienen una baja representatividad en la muestra. Por otro lado, los datos cuantitativos disponibles, como ser los balances contables en el caso de empresas que cotizan en bolsa y las estadísticas de comercio exterior, al no referirse exclusivamente a dichas actividades resultan inadecuados para este propósito (Gutman y Petelski, 2009).

Teniendo en cuenta estas limitaciones, se han consultado investigaciones previas (Bisang, et al., 2006; Gutman y Petelski, 2009; Gutman y Lavarello, 2010b) para determinar la elección de Biosidus y el grupo Amega Biotech como estudios de casos de la presente investigación. La elección surge a partir de un padrón de empresas biotecnológicas en Argentina²², clasificadas de acuerdo a su tipología en: i) *nuevas empresas biotecnológicas*, ii) *empresas especializadas en biotecnología*, iii) *empresas farmacéuticas diversificadas*, y iv) *empresas de capitales multinacionales*²³; y se realiza considerando que Biosidus y Amega Biotech son altamente innovadoras, han establecido a lo largo de su trayectoria y mantienen actualmente fuertes articulaciones con el sector público, y muestran esquemas de organización empresarial diferentes en relación a su nivel de integración y configuración de la cadena de valor.

Para el caso de Biosidus, la investigación se ha basado principalmente en publicaciones previas sobre dicha empresa (Bercovich y Katz, 1990; Aguiar, 2011), cuya información ha sido reinterpretada en función de los interrogantes y el marco teórico adoptado en esta investigación; y complementada con entrevistas presenciales realizadas a los Directivos de la firma, guiadas a partir de un cuestionario de preguntas abiertas²⁴. Como fuentes secundarias de información se ha entrevistado al Lic. Alberto Díaz, ex Director General de la empresa y responsable del proyecto de innovación analizado, y se han consultado la página web de la empresa, notas periodísticas y revistas especializadas. El caso del grupo Amega Biotech por el contrario se basa en un amplio trabajo de campo inédito, que consistió en varias entrevistas en profundidad a Directivos e investigadores de las distintas firmas integrantes del grupo y a los socios fundadores de Zelltek, quienes fueron los investigadores responsables del proyecto de innovación analizado y actualmente continúan desempeñándose como Directores del Centro de Cultivos Celulares de la Universidad

²² El listado de empresas biotecnológicas se origina a partir de la investigación publicada en Bisang, et al. (2006), y fue posteriormente actualizado en Gutman (2010) y Gutman y Lavarello (2010a).

²³ En el apartado III.3 se caracterizan a las empresas de cada tipología y se analiza la conformación del mercado biofarmacéutico argentino. Véase Anexo 1 para un detalle de las empresas que lo conforman.

²⁴ Véase el Anexo 3 para un detalle del diseño de las entrevistas a ambas empresas.

Nacional del Litoral. La información que ha surgido de tales entrevistas (también presenciales y basadas en preguntas abiertas), ha sido complementada con fuentes secundarias como las páginas web de las empresas, documentos provistos por las mismas y revistas especializadas. La presentación de las empresas y los proyectos de innovación se desarrollan en el capítulo IV.

III- La moderna biotecnología en salud humana

III.1. Introducción

La moderna biotecnología (MB) representa un nuevo paradigma tecnológico cuyas características resulta relevante considerar para analizar el proceso innovador de las empresas biotecnológicas estudiadas en esta investigación, comprender sus decisiones estratégicas y analizar el rol que en esta área de conocimiento tiene la vinculación de las firmas con las universidades y centro públicos de investigación.

El presente capítulo tiene por objeto precisar los principales aspectos que caracterizan a este paradigma tecnológico (apartado III.2) y analizar las especificidades y conformación de esta industria a nivel local (apartado III.3) a fin de contextualizar a las firmas analizadas, haciendo particular mención al mercado de los biosimilares y al contexto regulatorio nacional (apartado III.4) dada la importancia que este tipo de productos y su marco regulatorio tienen no solo para las empresas estudiadas sino también para la dinámica de la biotecnología en Argentina.

III.2. Características del paradigma tecnológico de la biotecnología

El paradigma tecnológico de la moderna biotecnología²⁵ (MB) en general, y aplicada al área de salud humana en particular, presenta características particulares que definen y condicionan las estrategias innovativas de las firmas biotecnológicas y las trayectorias tecnológicas en esta área de conocimiento, permitiendo comprender las estrategias empresariales adoptadas y los desafíos que el desarrollo de la biotecnología como industria emergente implican.

²⁵ Véase nota 1 para una definición de moderna biotecnología.

Como se mencionó previamente al caracterizar a los paradigmas tecnológicos, la biotecnología posee una fuerte base de conocimiento científico de naturaleza multidisciplinaria, es una tecnología genérica y recombinante de conocimientos científicos y tecnológicos, y muestra diversos grados de complementariedad y ruptura con las tecnologías existentes. Aplicada al sector de salud humana, el paradigma de la MB basado en la biología molecular y la ingeniería genética llega al mercado en la segunda mitad de los años setenta y desde entonces se han observado sucesivas oleadas de innovaciones tecnológicas: proteínas recombinantes, anticuerpos monoclonales, genómica, proteómica, células madre, ingeniería de tejidos, terapias génicas (Meyer-Krahmer y Schmoch, 1998; Orsenigo, 1999; Arundel, et al., 2006; Pisano, 2006; EC, 2007; Gutman y Lavarello, 2008).

En su análisis histórico sobre el desarrollo de la MB, Pisano (2006) enfatiza que la biotecnología es una industria *basada en ciencia*, lo cual no implica únicamente el hecho de basarse en el conocimiento científico para innovar –tal como puede asemejarse a la descripción de este tipo de empresas realizada por Pavitt (1984) en su taxonomía – sino que en opinión del autor la biotecnología se caracteriza por participar activamente en el desarrollo científico y convertir a la ciencia misma en el negocio. En este sentido, la MB se basa en ciencia para capturar valor económico de los descubrimientos científicos. Las empresas tienen una activa participación en el proceso de avance científico tanto directamente a través de la investigación propia como indirectamente a través de su financiamiento, siendo la evolución de la ciencia misma un condicionante de la evolución de esta industria. Asimismo, las universidades mediante el patentamiento y licenciamiento de los descubrimientos, los acuerdos de colaboración para la investigación y creación de nuevas firmas también han comenzado a ver a la ciencia como un negocio. En ambos casos, fueron las innovaciones institucionales analizadas previamente las que han permitido el surgimiento no solo de las empresas de esta industria sino también de la biotecnología como tal, y las que explican los comportamientos mencionados.

Siguiendo a Pisano (2006) y asociado a la característica de base científica de la MB se encuentran los conflictos que la biotecnología como *ciencia* y la biotecnología como *negocio* muestran. En términos generales, la ciencia y el negocio tienen diferentes objetivos y requerimientos, diferentes normas culturales, valores y prácticas que los rigen. Mientras que la ciencia sigue rigurosamente la metodología, demanda validez de sus procedimientos y persigue la difusión de conocimientos; el negocio se enfoca en los resultados, las utilidades y en el secreto y propiedad intelectual de los conocimientos. Es decir, la ciencia prioriza el impacto intelectual y la contribución al estado del conocimiento medido por el prestigio, la

posición académica, la evaluación por pares y los artículos científicos publicados en tanto que el negocio persigue la rentabilidad financiera.

Particularmente en el caso de la ciencia en la biotecnología aplicada a la salud humana, se observan tres características específicas que condicionan el modo en que deben organizarse y administrarse las empresas biotecnológicas como empresas basadas en ciencia, es decir, lo que Pisano (2006) llama el *modelo de negocio* de esta industria:

- Una profunda y persistente incertidumbre de I+D en medicamentos biotecnológicos que se traduce en altos costos durante largo período de tiempo, y donde las soluciones que van surgiendo no necesariamente tienen una aplicación comercial y en general impulsan nuevas oleadas de investigación básica. Esto hace necesaria la implementación de mecanismos para manejar y distribuir riesgos, que incluyen mercados de capitales privados y mercados de riesgos (*venture capital*), mercados de capitales públicos para proveer liquidez y retribuir a los inversores el riesgo asumido, acuerdos contractuales sobre derechos de propiedad intelectual y acuerdos institucionales para proteger y apropiar los resultados de la innovación. En su conjunto, dichos mecanismos constituyen lo que el autor llama la estrategia de *monetización de la propiedad intelectual*, posibilitando transformar a la ciencia en un espacio de valorización del capital y a la biotecnología en un negocio, dando lugar a la conformación de los “mercados de conocimientos científicos” (véase el apartado II.4 para un análisis de estos cambios institucionales).
- La altamente compleja y heterogénea naturaleza de la base de conocimiento de la biotecnología hace necesarios mecanismos de integración entre diferentes disciplinas y áreas de experiencia, que faciliten el flujo de conocimientos.
- Un rápido ritmo del progreso científico, lo que significa que nuevas opciones deben ser constantemente evaluadas y torna necesario el aprendizaje tanto técnico como organizacional y la existencia de mecanismos que permitan acumular conocimientos.

Autores como Coriat, et al. (2003) también ponen el énfasis en los cambios institucionales para explicar el surgimiento y conformación de la industria biotecnológica, sosteniendo que la misma no se explica únicamente por los cambios en la base de conocimiento científico de los últimos años. La complementariedad entre cambios institucionales en el sistema de derechos de propiedad intelectual y en las regulaciones financieras fue lo que permitió el surgimiento de los “mercados de conocimientos”. Sin embargo, los autores advierten que la creciente privatización de los avances biotecnológicos puede conducir a un freno del proceso

de I+D como consecuencia de la proliferación de derechos de propiedad intelectual sobre aspectos parciales y fragmentarios del conocimiento científico, obstaculizando el intercambio de información que se requiere para el avance de la ciencia y sesgando las actividades de I+D de las prioridades nacionales.

Pisano (2006) señala que los desafíos relacionados a la gestión del riesgo y el financiamiento, la integración de los conocimientos científicos de base, y la acumulación de los procesos de aprendizaje han sido parcialmente resueltos. El fuerte foco en la monetización de los derechos de propiedad, si bien ha tenido un efecto positivo en resolver el problema del riesgo y el financiamiento, han impedido el flujo de información, llevando a la fragmentación y proliferación de nuevas firmas y por lo tanto, dificultando la integración y acumulación de conocimientos. La integración se ha visto dificultada asimismo por el carácter no modulable de la tecnología (el problema no puede ser fragmentado en un grupo de subproblemas relativamente independientes) y el fuerte componente tácito de la misma que hace que el conocimiento sea no codificable.

Esto permite comprender porque a más de treinta años de sus inicios el nuevo paradigma biotecnológico no ha producido la revolución pronosticada inicialmente en las formas de producción. Las nuevas tecnologías no han desplazado a las antiguas, complementándose en ciertos casos y coexistiendo en otros; en términos de la configuración de la industria, no existe un único modelo de organización y las grandes empresas que controlan el mercado farmacéutico no han sido reemplazadas sino que se articulan de diversas formas con las nuevas empresas biotecnológicas (Pisano, 2006; Gutman y Lavarello, 2010a).

En suma, si bien el análisis del desarrollo de la biotecnología realizado en el presente apartado se basa exclusivamente en la experiencia de los países centrales, principalmente Estados Unidos, pone en evidencia los desafíos que el desarrollo de esta industria implica para países en desarrollo como la Argentina. Los mismos se encuentran asociados fundamentalmente a las formas de organización de estas nuevas actividades y a la emergencia de instituciones que ayuden a resolver los problemas planteados por las nuevas tecnologías, en cuyo contexto las universidades y centros públicos de investigación adquieren un rol central.

III.3. La industria biotecnológica en Argentina

El presente apartado tiene por objeto analizar el surgimiento y conformación de la industria biotecnológica en Argentina, a fin de contextualizar a las firmas estudiadas en esta investigación e identificar las especificidades que la biotecnología muestra a nivel local, señalando las potencialidades y principales barreras a la entrada que deben enfrentar las empresas biotecnológicas en los mercados centrales.

La moderna biotecnología (MB) en salud humana comienza en Argentina a principios de los años ochenta, poco después de iniciarse a nivel mundial, a partir de las iniciativas de algunas empresas farmacéuticas que se diversificaron hacia la producción de biomedicinas ante las oportunidades de mercado que presentaba la expiración de patentes de la primera oleada de productos biotecnológicos; y por el surgimiento de empresas especializadas nacionales articuladas/asociadas a laboratorios farmacéuticos locales. Cabe recordar que las primeras empresas farmacéuticas argentinas nacieron en la década del '40 y se consolidaron en los años '50, favorecidas por una importante escuela universitaria en el campo médico y bioquímico. Hacia fines de los '80 se observó una expansión local de los laboratorios farmacéuticos nacionales gracias a la protección arancelaria y la importante estructura de promoción²⁶ (Díaz y Codner, 2009).

Si bien no es mucha la literatura que analiza el desarrollo de la biotecnología en Argentina, las evidencias aportadas por investigaciones previas permiten caracterizar esta actividad a nivel local, siendo sus principales conclusiones las siguientes (Bisang, et al., 2006; Díaz, 2009; Díaz y Codner, 2009; Gutman y Petelski, 2009; Gutman y Lavarello, 2010b):

- La difusión del nuevo paradigma tecnológico fue posible dada la existencia a nivel local de una relevante infraestructura pública de Ciencia y Tecnología (CyT), una importante escuela en biomedicina y recursos humanos formados en universidades públicas altamente calificados en las disciplinas científicas asociadas al desarrollo de la MB. Junto a la infraestructura de CyT, la creación de instrumentos horizontales de apoyo a las actividades de I+D desde la segunda mitad de los años '90 y un contexto regulatorio caracterizado hasta 1995 por la ausencia de regulaciones en materia de propiedad intelectual dada la inexistencia de una ley de patentes en medicamentos,

²⁶ De acuerdo a los últimos datos disponibles, los laboratorios de capital nacional controlan la mitad del mercado local: entre los 10 laboratorios líderes, los cuales concentran el 42% de las ventas (US\$ 3.086 millones en 2007), 6 son de capitales nacionales, mientras que entre los 30 primeros, 14 lo son (CEP, 2008).

permitió el surgimiento y consolidación de las empresas biotecnológicas en el mercado local²⁷.

- La producción local biotecnológica en salud humana se basó desde sus inicios en procesos de copia o imitación de moléculas/proteínas desarrolladas y patentadas en el exterior (productos biosimilares²⁸). La difusión de información a nivel mundial contenida en las publicaciones científicas y documentos de patentes sobre técnicas y productos biotecnológicas se complementaron con las capacidades internas acumuladas por las firmas en la producción de biológicos extractivos permitiéndoles reproducir los desarrollos a nivel local e incorporar importantes innovaciones en los procesos productivos, algunas de las cuales fueron patentadas. Las empresas establecidas (*incumbents*) jugaron un rol clave aportando recursos financieros –dada la ausencia de un mercado de capitales de riesgo en el país – y activos estratégicos para las etapas finales de producción y comercialización de medicamentos.
- Las empresas biotecnológicas en salud humana se caracterizan por ser altamente innovadoras dentro del contexto local, tanto en las áreas de I+D como en la producción, destinando en promedio el 5% de las ventas a inversiones en I+D (mientras que el indicador para el conjunto de la industria se ubica en torno al 0,5% de acuerdo a datos del 2003), y muestran importantes articulaciones con la infraestructura pública de CyT a través de préstamos o subsidios del FONTAR y acuerdos con Centros de Investigación del CONICET.
- El mercado biotecnológico en Argentina está fuertemente concentrado, al igual que lo que se observa a nivel mundial donde existe un claro liderazgo de Estados Unidos²⁹. Las empresas biotecnológicas productoras compiten con grandes multinacionales

²⁷ El Anexo 2 presenta un panorama sobre la conformación de la infraestructura de Ciencia y Tecnología en Argentina en relación a los desarrollos biotecnológicos en salud humana, presentando los principales centros públicos de I+D y las políticas públicas de financiamiento e incentivos al sector. El apartado III.4 a continuación analiza el contexto regulatorio en Argentina.

²⁸ Los biosimilares son segundas versiones (imitaciones) de medicamentos biotecnológicos. En el apartado III.4 se define con mayor detalle este tipo de productos y se caracteriza su mercado en Argentina.

²⁹ El mercado mundial muestra una fuerte concentración tanto en términos de empresas como de productos, con una participación dominante de EEUU (65% en 2005), seguido en bastante menor medida por los países de la Unión Europea (30%) y Japón (5%), siendo poco más de la mitad del total de ventas mundiales de biofármacos (de US\$ 53 miles de millones en 2005) explicada por tan sólo diez productos (EuroBio, 2006; ETEPS, 2007; Zika, et al., 2007; Gutman y Lavarello, 2010b).

importadoras de biomedicamentos de marca o principios activos³⁰ a los cuales realizan localmente solo el desarrollo galénico y la formulación; y deben enfrentar una demanda fragmentada en la cual coexisten la medicina prepaga privada, los sistemas de salud pública y las obras sociales.

- La producción local de biofármacos abastece solo parcialmente a la demanda interna, siendo importada la mayor parte de la oferta de los anticuerpos monoclonales y la insulina recombinante. La balanza tecnológica total de productos biotecnológicos (bienes, regalías, servicios tecnológicos y otros) es negativa, poniendo de manifiesto el carácter de seguidor/adaptador de desarrollos realizados en otros países.

Una reciente investigación sobre la industria biofarmacéutica en Argentina (Gutman y Lavarello, 2010b) muestra que la misma está conformado por 26 empresas³¹, todas menos una de capitales nacionales³², y las clasifica de acuerdo a su tipología en:

- i) nuevas empresas biotecnológicas (NEB): spin-off empresariales o start-up universitarios de reciente instalación centradas en las etapas de I+D, sin producciones en mercado
- ii) empresas especializadas en biotecnología (EEB) que se articulan con grandes empresas farmacéuticas locales conformando empresas en red, grupos o holdings tecno-financieros
- iii) empresas farmacéuticas diversificadas (EFD), que incluyen a los laboratorios farmacéuticos tradicionales que han incursionado en la biotecnología
- iv) empresas de capitales multinacionales (EMN).

³⁰ Las importaciones están conformadas mayoritariamente por ingredientes activos; sólo un 20% corresponde a biomedicamentos (Gutman y Lavarello, 2010a).

³¹ Se consideran solamente las empresas productoras de bienes e insumos a partir de técnicas biotecnológicas, ya sea en forma exclusiva o como parte de su cartera de productos, y las empresas innovadoras que utilizan estas técnicas en las etapas de I+D y productivas. Se excluyen las comercializadoras, importadoras y distribuidoras de estos productos.

³² La tardía reglamentación de las patentes vinculadas a nuevas moléculas (Ley del año 1995 reglamentada recién en el 2000) impulsó la relocalización en Brasil de filiales de empresas multinacionales a fines de la década de los ochenta, lo que permitió el predominio en el mercado de empresas/grupos de capital nacional (Gutman y Lavarello, 2010a).

El siguiente Cuadro muestra como está conformada la industria a nivel local según la tipología presentada y fecha de fundación de las empresas. En el Anexo 1 se detalla el listado completo de empresas biotecnológicas indicando sus principales líneas de productos.

Cuadro N° 2. Argentina. Empresas biotecnológicas según tipología y fecha de fundación

EMPRESAS (Tipología)	Antes del '80	Década del '80	Década del '90	Década del 2000	TOTAL Empresas
NEB	0	0	1	6	7
EEB	1	3	3	0	7
EFD	6	2	2	1	11
EMN	0	0	1	0	1
Total Empresas	7	5	7	7	26

Notas:

NEB: nueva empresa nacional especializada en biotecnológica; EEB: empresa nacional especializada en biotecnología; EFD: Empresa farmacéutica diversificada; EMN: empresa multinacional.

Fuente: Gutman y Lavarello (2010b).

De acuerdo a dicha investigación, los alcances de la MB en el sector de salud humana se han centrado hasta el presente en la producción de biosimilares de proteínas recombinantes de primera generación³³, incluyendo medicamentos, ingredientes activos (API según su sigla en inglés) y reactivos de diagnóstico, en tanto que algunas empresas han avanzado en la formulación de vacunas recombinantes. Las empresas utilizan tecnologías basadas en el ADN recombinante, en las etapas de I+D (13 empresas), en las de producción (3 empresas) o en ambas etapas, incluyendo las tareas de control de calidad (10 empresas), tanto en la producción de ingredientes activos como de productos medicinales terminados.

Las altas barreras a la entrada a los principales mercados centrales, impuestas por los estrictos regímenes regulatorios para la aprobación de medicamentos y la fuerte competencia de las grandes firmas innovadoras, obliga a las firmas biotecnológicas locales a seguir una estrategia competitiva basada en exportaciones (mayormente proteínas recombinantes) destinadas a mercados con regímenes de propiedad intelectual y regulaciones flexibles (países latinoamericanos y asiáticos), a partir de productos de alta calidad y bajos precios. En relación a los mercados de biosimilares, siguiendo a Desai (2009), Pisano (2006), Zika, Papatryfon, et al. (2007) y Gutman y Lavarello (2010a), las

³³ Las proteínas recombinantes de primera generación incluyen a la eritropoyetina (EPO), interferones, interleuquinas, hormonas de crecimiento, estimulantes de colonias, entre otras.

barreras a la entrada están asociadas a las fuertes inversiones en plantas con buenas prácticas y activos estratégicos en recursos humanos, investigación y competencias manufactureras³⁴; el contexto regulatorio que requiere competencias específicas en pruebas clínicas, ya que los biosimilares por su carácter biológico no pueden considerarse idénticos a los productos innovativos sino “similares”, debiendo demostrarse sus propiedades vis a vis los productos originales³⁵; y la inversión requerida para garantizar la penetración en el mercado y la aceptación y adopción de los biosimilares por los médicos y sistemas hospitalarios. A esto se suma las estrategias de las empresas innovadoras tendientes a preservar su posición de mercado, como la producción de biofármacos de segunda generación con propiedades adicionales (mayor eficacia, duración más prolongada de las dosis) que les permiten extender el plazo de expiración de sus patentes o la localización de filiales en los países emergentes para incursionar en el segmento de biosimilares.

No obstante las altas barreras a la entrada que las firmas locales deben afrontar, la expiración de las patentes les posibilita entrar a un mercado internacional en expansión como es el de los biosimilares o de ciertos nichos para tratamientos específicos. La oportunidad de inserción en los mercados mundiales se ve favorecida a su vez por ciertos cambios institucionales en los países centrales como la expansión de la cobertura de los sistemas de salud y el interés de abaratar el costo de los programas de salud (Gutman y Lavarello, 2010a).

En resumen, los rasgos centrales del nuevo paradigma biotecnológico y las características que el mismo adopta en Argentina permiten concluir que existe en el país una importante base para desarrollar la biotecnología en salud humana, con amplias potencialidades para la

³⁴ El proceso de I+D de un biosimilar es menos largo y costoso que el de una droga innovativa debido a que se parte de moléculas conocidas. En el caso de una droga innovativa en EEUU y Europa, el tiempo total desde la identificación del blanco terapéutico y la molécula adecuada para el tratamiento potencial hasta la llegada al mercado se estima entre 10 y 12 años, con un costo de entre 600 y 1200 millones de dólares. En el caso de un biosimilar en los mercados europeos el tiempo total se estima entre 6 a 9 años, con un costo entre 75 y 150 millones de dólares (EGA, ; Gutman y Lavarello, 2010a).

³⁵ Los organismos regulatorios de EEUU y de la Unión Europea (UE) –la FDA, Food and Drug Administration de EEUU y la EMEA, European Medicines Agency- recomiendan la realización de completos tests preclínicos y clínicos cuando no pueda demostrarse la equivalencia. La UE ha implementado desde el 2005 un sistema regulatorio que establece distintas exigencias de estudios clínicos según complejidad de la molécula y garantiza la evaluación de la calidad, seguridad y eficacia de los nuevos productos tendiendo a reducir los costos regulatorios (Gutman y Lavarello, 2010a). El contexto regulatorio es más laxo en EEUU que en la UE, lo cual explica en parte el desarrollo desigual de ambas regiones.

sustitución de importaciones de medicamentos y principios activos biotecnológicos y oportunidades de ingresar e insertarse en los principales mercados mundiales. La dinámica a nivel local está estrechamente asociada a la generación de conocimientos tecnológicos – para lo cual la infraestructura pública de CyT juega un rol central – y a las estrategias de las empresas biotecnológicas en relación a sus inversiones, el desarrollo de sus capacidades y procesos de aprendizaje, sus estrategias de diversificación y las condiciones de acceso a los países centrales. Esto resalta la importancia de impulsar el desarrollo de la moderna biotecnología a nivel local, para lo cual el análisis del rol de la vinculación público-privada y las estrategias empresariales de innovación se torna relevante.

III.4. El mercado de los biosimilares y el contexto regulatorio en Argentina

Dada la importancia que el mercado de biosimilares tiene para las empresas biotecnológicas argentinas en general, y para las empresas estudiadas en esta investigación en particular, en el presente apartado se definen las características de este tipo de productos y se caracteriza este mercado en Argentina, haciendo asimismo referencia al contexto regulatorio nacional.

Los medicamentos biológicos similares (biosimilares), también llamados *follow on biologics*, son “segundas versiones de medicamentos biotecnológicos (o de ingredientes activos para la industria farmacéutica) que se producen por imitación o copia, y comercializan, una vez aprobados por la institución regulatoria respectiva, luego de la expiración de la patente que protege al producto innovador, o bien, antes de su expiración, en mercados con sistemas de derechos de propiedad intelectual y regulaciones flexibles” (Gutman y Lavarello, 2011; p. 86). El surgimiento de este nuevo segmento de mercado se vio impulsado por el vencimiento de las patentes de productos surgidos con los primeros desarrollos de las biotecnologías y el interés del sector público de países industrializados y en desarrollo (especialmente la Unión Europea y Cuba) en abaratar el costo de los programas de salud y ampliar la cobertura para las nuevas drogas. Ello acrecentó la competencia en los mercados de productos biotecnológicos, ya que a los desarrollos de nuevos productos de las empresas innovadoras se suman los biosimilares producidos por empresas en países en desarrollo (Corea del Sur, India, China, Latinoamérica) que orientan sus exportaciones hacia países con regulaciones flexibles (Gutman y Lavarello, 2010b).

En Argentina, una estimación preliminar realizada en Gutman y Lavarello (2010b)³⁶ indica que el tamaño del mercado interno de biosimilares se ubica en torno a los 390 millones de dólares en el año 2008, considerando la producción interna de proteínas recombinantes y las importaciones de proteínas, insulinas y anticuerpos monoclonales; y sin contabilizar la producción e importación de vacunas³⁷. La mayor parte de la demanda interna se cubre con importaciones; la producción local para el mercado interno asciende a cerca de 32 millones de dólares (productos formulados e ingredientes activos), lo que representa sólo un 8% del total demandado. Las importaciones están integradas principalmente por anticuerpos monoclonales e insulina recombinante, en su mayoría ingredientes activos (sólo un 20% corresponde a biomedicamentos). Dos empresas nacionales (Biosidus y el grupo Amega Biotech) son responsables de cerca del 80% de la producción local de biosimilares dirigida al mercado interno, aunque la mayor parte de su producción (entre un 75% y un 85%) se dirige al mercado externo (Gutman y Lavarello, 2010b).

El contexto regulatorio juega un rol central en la conformación y dinámica de los mercados de biosimilares. Por tratarse de productos biológicos producidos por diferentes procesos productivos, los biosimilares no pueden considerarse idénticos a los productos innovativos, debiéndose mostrar sus propiedades en relación a los productos originales³⁸. Esto impone a las empresas biotecnológicas largos y costosos procesos que requieren desarrollar competencias en pruebas clínicas y marcos regulatorios (Gutman y Lavarello, 2010b).

Los contextos regulatorios nacionales son distintos y coexisten a nivel mundial mercados regulados y no regulados. Mientras que los organismos regulatorios de Estados Unidos

³⁶ Las estimaciones realizadas se han basado en consultas a expertos y en estadísticas nacionales de comercio exterior, véase en dicha publicación la metodología de cálculo empleada.

³⁷ A nivel global, el tamaño actual del mercado de los biosimilares se estima en torno al 10% de las ventas de los medicamentos biofarmacéuticos (los que a su vez representan en promedio entre el 10 y el 15 % del mercado de productos farmacéuticos). Para el año 2007 el monto de ventas de biosimilares (sin considerar los mercados no regulados) fue de alrededor de 7 a 8 miles de millones de dólares (Gutman y Lavarello, 2010b) y se estima que a mediados de la década del 2010 se ubicarán en torno a los US\$ 26.000 millones (Zika, et al., 2007).

³⁸ Tal como se indica en la Disposición de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica –ANMAT- N° 2819/2004, “A diferencia de los productos farmacéuticos tradicionales, que normalmente se fabrican y controlan usando técnicas químicas y físicas con un alto grado de consistencia, los productos biológicos se fabrican con métodos que involucran procesos y materiales biológicos, como el cultivo de células o la extracción de material de organismos vivos. Estos procesos biológicos tienen una variabilidad intrínseca y por lo tanto no son constantes la gama ni la naturaleza de los subproductos” (Disposición ANMAT N° 2819/2004, Anexo XI.2).

(FDA, Food and Drug Administration), y de la Unión Europea (EMA, European Medicines Agency), recomiendan la realización de completos tests preclínicos y clínicos cuando no pueda demostrarse la equivalencia, en la mayoría de los países en desarrollo como la Argentina la producción de biosimilares no está regulada aún, y continúan discutiéndose las exigencias que deberían cumplir las empresas biotecnológicas para aprobar los productos biosimilares. En este contexto de negociaciones las empresas biotecnológicas nacionales enfrentan la presión de las grandes farmacéuticas transnacionales, que buscan endurecer las exigencias y trasladar las regulaciones de los países centrales de modo que las mismas funcionen como barreras a la entrada en dichos mercados para las empresas nacionales con menores recursos.

Cabe recordar que Argentina se ha caracterizado históricamente por mantener regulaciones flexibles³⁹. Hasta el año 1995 estuvo vigente la ley de Propiedad Intelectual N° 111 del año 1864 que permitía solamente el otorgamiento de patentes de proceso, no así el patentamiento de productos, posibilitando la producción por “copia” o “imitación” de productos existentes en el mercado (patentados en otros países) a partir del desarrollo de un nuevo proceso productivo⁴⁰. En el año 1992 (mediante el Decreto 150 del Poder Ejecutivo) se agilizó el proceso de registro de medicamentos al tomar como referencias habilitantes las pruebas clínicas realizadas en los países de alta vigilancia sanitaria (Guzmán, 2011). Los lineamientos generales de Buenas Prácticas de Fabricación para Elaboradores, Importadores/Exportadores de Medicamentos fueron establecidos en el año 2004 (Disposición de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica –ANMAT- N° 2819, modificada por la Disposición ANMAT N° 4844/2005). Mediante esta reglamentación se incorporan, entre otros aspectos, las regulaciones sobre la fabricación de ingredientes activos farmacéuticos y de productos medicinales biológicos para

³⁹ En Argentina las regulaciones sobre los productos biotecnológicos en salud humana dependen del Ministerio de Salud, cuyas competencias se ejercen a través de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) creada en 1992, que opera mediante el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME). De la ANMAT depende la “Farmacopea Argentina” (código oficial donde se publican y describen los tipos de drogas y medicamentos) y funciona la Comisión Nacional de Biotecnología y Salud (CONBYSA).

⁴⁰ La Ley de Patentes en medicamentos data del año 1995 (Ley N° 24.481 de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad), pero su entrada en vigencia fue establecida recién para fines del año 2000 y sólo para nuevos productos, siendo la autoridad de aplicación el Instituto Nacional de la Propiedad Industrial (INPI) (CEP, 2008). De acuerdo al relevamiento realizado en Biotecsur (2005), “la ley admite el patentamiento de microorganismos nuevos obtenidos artificialmente por vía de la ingeniería genética”, el informe señala también que “el INPI no posee normativas que exijan al solicitante de una patente acreditar el origen del recurso genético que forma parte del objeto de una patente de invención”.

uso humano; así como también normativa aplicable a la etapa analítica de los estudios de biodisponibilidad-bioequivalencia, respectando en este último caso las prescripciones del Régimen de Buenas Prácticas de Investigación en Estudios de Farmacología Clínica (Disposición ANMAT N° 5330/97) y teniendo en cuenta el riesgo sanitario de cada droga (Disposición ANMAT N° 3185/99).

IV- Presentación de los estudios de caso

IV.1. Introducción

En este capítulo se presentan los estudios de caso que permitirán responder a los interrogantes planteados en la Tesis. En primer lugar se describen a las empresas seleccionadas, resumiendo brevemente sus principales características con respecto a su origen y conformación empresarial, estrategias tecnológicas, comerciales y competitivas (apartado IV.2). A continuación en los apartados IV.3 y IV.4 se caracterizan los principales aspectos de los proyectos de innovación analizados, centrando la exposición en los factores que dan origen a los mismos, las características que asume la vinculación de las firmas con la infraestructura científica y tecnológica local y el modo en el cual la vinculación incide en el desarrollo de las capacidades internas de las firmas, las innovaciones alcanzadas y los procesos de aprendizajes. Para ambas empresas se toman como casos de análisis las primeras experiencias en moderna biotecnología. En el caso de Biosidus se analiza el *interferón recombinante*⁴¹, mientras que para el grupo Amega Biotech se considera la *eritropoyetina humana recombinante*⁴² (EPO) de la firma integrante Zelltek. En dichos proyectos las empresas se han vinculado con el sector público para innovar, y los mismos resultan relevantes no solo por haber alcanzado el éxito comercial y ser actualmente uno de los productos más importantes dentro de la cartera de productos de cada una de las empresas, sino también por la importancia que los mismos han tenido para el desarrollo de otras proteínas recombinantes. En los Anexos 4 y 5 se presenta un mayor detalle de los proyectos analizados.

⁴¹ El interferón es una proteína que contribuye al tratamiento de enfermedades de origen viral o tumoral por su efecto estimulador del sistema inmune, existen varios tipos de interferones: Interferón beta (esclerosis múltiple), Interferón alfa (antiviral hepatitis).

⁴² La EPO es una proteína que estimula la producción de glóbulos rojos y se aplica principalmente en enfermos renales (insuficiencia renal crónica) que presentan anemia y después de ciclos de quimioterapia agresivos para tratamiento de cáncer.

IV.2. Principales características de las empresas consideradas

Biosidus⁴³ es la primera empresa de biotecnología creada en el país y en América Latina. Nace en 1980 como una división interna del laboratorio Sidus (empresa farmacéutica de capitales nacionales creada en 1938) y tres años después se constituye como una empresa biotecnológica orgánicamente independiente. Biosidus se mantuvo como empresa subsidiaria del Grupo de Empresas Farmacéuticas Sidus hasta diciembre de 2010, momento en el que sus socios deciden separarse de dicho grupo farmacéutico. El análisis del caso de Biosidus en la presente investigación se basa en su etapa de pertenencia al grupo Sidus.

Biosidus se orienta principalmente a la producción de proteínas recombinantes biosimilares para medicamentos en salud humana, siguiendo un *modelo organizacional integrado* que agrupa las etapas de investigación, desarrollo, fabricación, ensayos pre-clínicos y clínicos y comercialización de la cadena de valor, mediante un acuerdo con Sidus para la elaboración de los medicamentos finales. Para ello cuenta con dos plantas que satisfacen las normas regulatorias de la FDA (Food and Drug Administration) de Estados Unidos y la EMEA (European Medicines Agency) de la Unión Europea, una dedicada a actividades de I+D y producción de ingredientes activos biotecnológicos (ubicada en Almagro, inaugurada en 1989) y otra para la producción de productos biotecnológicos finales (en Bernal, adquirida en el año 2000). Sumado a las proteínas recombinantes, la empresa investiga procedimientos para diagnóstico de distintas patologías y control de las pruebas clínicas a través de procesos moleculares (tests); y desde principios de la década del 2000 orienta la I+D a la clonación de animales de granja para ser utilizados como biorreactores en la producción de proteínas humanas recombinantes. A lo largo de los años ha conformado numerosos acuerdos de colaboración con universidades nacionales (UBA), centros de I+D (Instituto de Oncología Ángel Roffo, Fundación Favaloro, institutos del CONICET) y hospitales (Italiano, Durand). Biosidus comercializa sus productos a través de una amplia red de socios de distribución en más de 50 países mediante el licenciamiento, siendo los mercados latinoamericanos los principales destinos (61% de las ventas de 2008), seguidos de los asiáticos (32%) (Gutman y Petelski, 2010b).

⁴³ Para un análisis en profundidad de este caso véase Gutman, G. y Petelski, N. (2010b), "Biosidus. El caso de una empresa biotecnológica pionera en América Latina en la producción de biosimilares", Apéndice en Gutman, G. y Lavarello, P. (2010a), "Desarrollo reciente de la Moderna Biotecnología en el sector de Salud Humana". Proyecto PICT 1833 "Potencialidades de la biotecnología para el desarrollo industrial en Argentina" CEUR-CONICET.

De acuerdo a datos suministrados en Gutman y Lavarello (2010b), la facturación total de Biosidus alcanzó en el año 2009 los U\$S 40 millones, destinando el 80% de sus ventas a mercados externos con regulaciones flexibles. La inversión en I+D estuvo en el orden del 10% de su facturación y la ocupación total fue de 350 personas (de las cuales un 45% son profesionales y técnicos), contando asimismo con 30 asesores científicos y de negocios.

*Amega Biotech*⁴⁴ es un grupo empresarial de capitales nacionales con participación de capitales alemanes, creado en el año 2005 como una iniciativa del holding Mega Pharma⁴⁵, red de empresas farmacéuticas instalada en Montevideo, Uruguay. La motivación para conformar el grupo Amega Biotech se origina en las perspectivas que el mercado mundial de biofármacos, en particular de los biosimilares, presentaba en aquel entonces; y se materializa mediante la adquisición, primero parcial y luego total, de las siguientes empresas biotecnológicas y farmacéuticas nacionales que actualmente conforman el grupo Amega Biotech (Gutman y Petelski, 2010a):

- *Gema Biotech*: empresa de investigación básica de productos biotecnológicos innovadores creada en 1998 por un grupo de científicos argentinos. Inicialmente formó parte de Laboratorios Roemmers. Sus principales líneas de investigación estaban orientadas a alcanzar desarrollos patentables, para lo cual investigaba sobre la identificación de nuevas moléculas “blanco” para el diseño de drogas o kits de diagnóstico y el desarrollo de marcadores de eficacia y toxicidad. La empresa fue pionera en el uso de técnicas biotecnológicas como la genómica, la proteómica y la bioinformática para el estudio sistemático de los genes humanos y sus trayectorias. Fue adquirida por Amega Biotech en el año 2005.

⁴⁴ Para un análisis en profundidad de este caso véase Gutman, G. y Petelski, N. (2010a), "Amega Biotech. Desarrollo de biosimilares a partir de una organización empresarial en red", Apéndice en Gutman, G. y Lavarello, P. (2010a), "Desarrollo reciente de la Moderna Biotecnología en el sector de Salud Humana", CEUR-CONICET.

⁴⁵ Mega Pharma es una asociación estratégica (holding) de laboratorios farmacéuticos, fundada en el año 2001 en la Zona Franca de Montevideo, Uruguay, a partir de un fondo de inversión de capitales alemanes. Inicialmente estuvo conformado por Laboratorios Roemmers (socio mayoritario) Laboratorios Rowe y Hexal; posteriormente, fue incorporando otras firmas (Poen, Medihealth, Panalab, Raymos, Ratiopharm, Investi Farma, Laboratorios Klinos, Siegfried, y Laboratorios Clausen, entre otras). Se dedica a la coordinación de la comercialización en América Latina (excepto Argentina, Brasil y México) de los productos de sus empresas (y de otras empresas multinacionales con las que tiene licencia de comercialización); decide la racionalización y asignación de la producción de medicamentos entre sus plantas, y centraliza la compra de materias primas y la logística, realizando el control financiero general de estas operaciones (Gutman y Petelski, 2010a).

- PC-GEN: empresa incubada en 1995 por el Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Fundación Pablo Cassará, surge a partir de una alianza entre las empresas farmacéuticas nacionales Genargen (conformada por ex investigadores de Biosidus) y Laboratorio Pablo Cassará. Se creó para producir y comercializar proteínas recombinantes de origen biotecnológico obtenidas a partir de bacterias (plataforma procariota). En asociación con Rhein Immuno BV (Alemania) fundó Rhein Americana para el desarrollo de la vacuna recombinante contra hepatitis B. Adquirió conocimientos relacionados con técnicas de clonado, purificación de proteínas, análisis y caracterización de productos biofarmacéuticos. Amega Biotech pasa a controlar PC-GEN en marzo de 2005 cuando adquiere la participación que Rhein Immuno BV tenía en dicha empresa, y en abril de 2007 adquiere a Pablo Cassará la participación restante.

- Zelltek: empresa incubada en la Universidad Nacional del Litoral (UNL) en 1992 y vinculada al Laboratorio de Cultivos Celulares de dicha Universidad (LCC-UNL), creada para la I+D y producción de proteínas humanas recombinantes obtenidas a partir del cultivo de células animales (plataforma celular eucariota). En 2004 se crean las firmas Protech Pharma e Incubatech como spin-off de Zelltek, orientadas a la investigación de biosimilares a partir de tecnología de ADN recombinante en plataforma bacteriana (procariota). El proyecto de creación de Protech Pharma contempló la creación de una unidad de I+D y una pequeña unidad piloto de producción y control de calidad para la puesta a punto de tecnologías productivas de medicamentos biosimilares. Incubatech fue creada para detectar y gerenciar oportunidades de negocios en biotecnología, bioquímica y disciplinas relacionadas. Se orientó a fármacos oncológicos y a la obtención de lisozima⁴⁶. Zelltek, Protech Pharma e Incubatech pasan a formar parte de Amega Biotech en junio de 2005 cuando el grupo adquiere el 67% de su paquete accionario, el cual termina de comprar en 2008.

El grupo Amega Biotech sigue un *modelo organizacional en red*, combinando relaciones jerárquicas (grupo financiero propietario de las empresas integrantes) con relaciones horizontales a partir de asociaciones tecno-productivas y comerciales de las empresas que lo conforman entre si, y de dichas empresas con otras empresas externas o instituciones de

⁴⁶ La lisozima es una enzima que puede utilizarse como antibacteriana, potenciador de antibióticos, tratamiento de shocks sépticos y como medio para provocar la ruptura celular para liberar productos intracelulares. Incubatech investigó su obtención a partir de la clara de huevo.

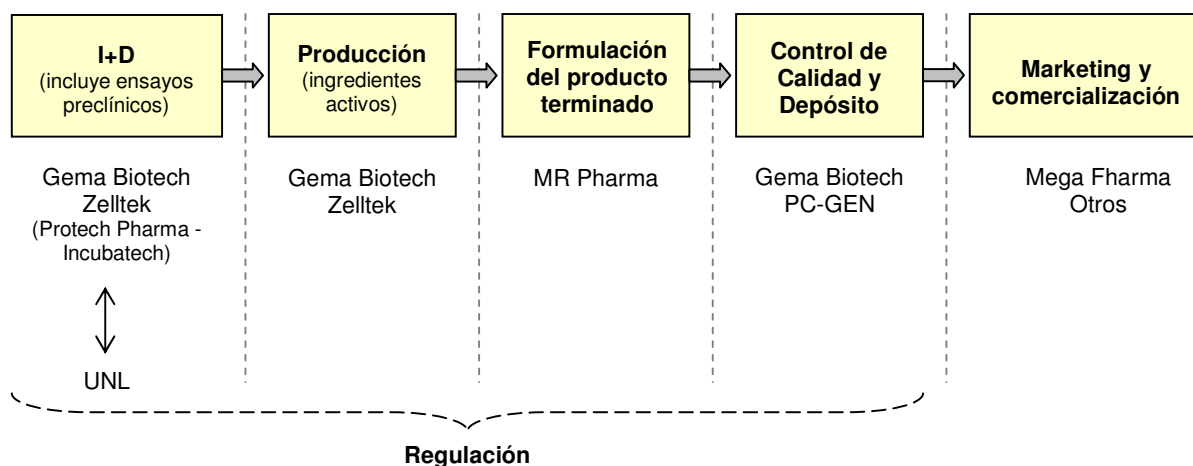
investigación públicas. Amega Biotech integra parcialmente su cadena de valor, ya que se especializa en la producción de ingredientes activos biosimilares para la industria farmacéutica (no medicamentos finales) y terciariza y/o desarrollada en asociación con otras empresas las etapas de estudios clínicos, de formulación de su producto final, y algunas actividades de marketing y comercialización. Además de vincularse con la UNL, otras instituciones públicas con las que Amega Biotech se relaciona son la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UBA, el Centro de Biotecnología Industrial del INTI, el INTA y el Instituto Malbrán (Gutman y Petelski, 2009; Gutman y Lavarello, 2011).

La organización de Amega Biotech es el resultado de un proceso de reestructuración y articulación de las empresas que fueron incorporándose al grupo, en el marco de una importante inversión para ampliar la capacidad productiva. Las actividades de I+D de Gema Biotech se reorientan al desarrollo de biosimilares, y se suman las etapas de producción de ingredientes activos (planta localizada en Buenos Aires, instalada en 2005) y controles preclínicos (estudios toxicológicos y ensayos) al incorporar el personal y el laboratorio (bioterio) que originariamente pertenecía a PC-GEN. Junto a Gema Biotech, Zelltek continúa con sus actividades de I+D (mediante sus spin-off Incubatech y Protech Pharma y en conjunto con el LCC-UNL y se dedica a la etapa productiva (planta localizada en Santa Fe en el Parque Tecnológico del Litoral Centro, inaugurada en 2009). PC-GEN tras su incorporación a Amega Biotech se conforma como la empresa farmacéutica del grupo, dedicándose a las tareas de control de calidad y depósito del producto terminado. La etapa de formulación final se terceriza a la empresa MR-Pharma⁴⁷, con quién Amega Biotech se ha asociado a través de contratos de producción y prestación de asistencia técnica, aunque como se indicó previamente el grupo (a través Gema Biotech y PC-GEN) realiza el control de calidad de los productos finales. Los estudios clínicos (fase I) son contratados a empresas especializadas (CMO, Contract Manufacturer Organization) en su mayoría multinacionales que operan regionalmente. Finalmente, la etapa de marketing y comercialización en los mercados externos se realiza a través del holding Mega Pharma y distribuidores en los países de destino con quienes Amega Biotech prioriza establecer relaciones contractuales de largo plazo; mientras que para el mercado interno el grupo cuenta con canales de comercialización propios (vende, entre otros, a Laboratorios Elea, Laboratorios Bagó y

⁴⁷ MR Pharma es una empresa ubicada en la Provincia de Buenos Aires que brinda servicios a otras compañías farmacéuticas a nivel nacional, regional e internacional para el desarrollo, soporte técnico, elaboración y producción de medicamentos en diversas presentaciones (inyectables y sólidos) www.mrpharma.com.ar

Laboratorio Pablo Cassará)⁴⁸ (Gutman y Petelski, 2009; Gutman y Lavarello, 2011). El Esquema N° 1 a continuación resume las etapas de la cadena de valor de Amega Biotech y muestra las empresas que intervienen en cada una de las mismas.

Esquema N° 1. Amega Biotech: Cadena de valor de biosimilares



Fuente: elaboración propia en base a datos suministrados en las entrevistas.

De acuerdo a Gutman y Lavarello (2010b), la facturación total del grupo Amega Biotech en el 2009 fue de U\$S 10 millones, con una inversión en I+D del 35% de las ventas. Trabajan en el grupo aproximadamente unas 230 personas, de las cuales un 34% se encuentra abocado a la producción y un 32% a actividades de I+D.

Resumiendo, Biosidus y Amega Biotech son empresas especializadas en biotecnología, productoras de proteínas recombinantes biosimilares para medicamentos en salud humana, líderes en el mercado nacional, con una fuerte orientación exportadora, registran fuertes inversiones en I+D y han mostrado ser altamente innovadoras. Las articulaciones que ambas han establecido a lo largo de su trayectoria y mantienen actualmente con el sector público y su diferente modo de organización empresarial hace que resulten casos relevantes para analizar las modalidades de vinculación en ambos casos y el rol de la vinculación público-privada en el proceso de innovación.

⁴⁸ Amega Biotech ofrece además servicios de transferencia de tecnología a clientes para la formulación del producto, la aprobación regulatoria (soporte técnico, ensayos preclínicos), la colaboración en ensayos clínicos y la distribución (Gutman y Petelski, 2010a).

IV.3. Biosidus: Proyecto Interferón Recombinante⁴⁹

Origen del proyecto

Biosidus inicia el proyecto de interferón recombinante en 1981, tres años después que el laboratorio europeo pionero a nivel mundial Biogen comienza la investigación de este producto⁵⁰. En un comienzo el objetivo de Biosidus era asegurarse el abastecimiento del principio activo que utilizaba como insumo para la elaboración de un producto antiviral que adquiriría al laboratorio local Inmunoquemia. En ese entonces el interferón no se elaboraba como un producto farmacéutico, había solo algunos institutos y hospitales públicos que lo producían para trabajos de experimentación⁵¹. El desarrollo del interferón se decide luego de incorporar a dos investigadores de Inmunoquemia. Uno de ellos había sido hasta ese entonces responsable científico en dicha empresa, en 1979 había interesado a Biosidus en el desarrollo del interferón y pasó a desempeñarse como Director General en Biosidus. Inicialmente el proyecto se orienta al desarrollo del interferón leucocitario (Bercovich y Katz, 1990).

Sin embargo, los avances que a principios de los años 1980 anunciaban las empresas biotecnológicas a nivel mundial permitían anticipar la inminente emergencia de un nuevo método de producción del interferón mediante el uso de técnicas recombinantes⁵². Esta tecnología posibilitaba producir a gran escala con costos incomparablemente menores al de la producción del interferón leucocitario, lo cual colocaba a Biosidus ante el riesgo de afrontar una rápida obsolescencia de su tecnología. La difusión del know how involucrado en dichos

⁴⁹ Este estudio de caso se basa centralmente en entrevistas a la empresa y en los estudios Bercovich, N. y Katz, J. (1990), *“Biotecnología y economía política. Estudios del caso argentino”*, Buenos Aires, Centro Editor de América Latina; y Aguiar, D. (2011), *“Análisis de los procesos socio técnicos de construcción de tecnologías intensivas en conocimiento en la Argentina: un abordaje desde la sociología de la tecnología sobre una empresa de biotecnología en el sector salud: el caso de Bio Sidus S.A., 1975–2005”*, Tesis de Doctorado, FLACSO, Sede Académica Argentina, Buenos Aires. Adicionalmente se recurrió a la revisión de documentos, a información obtenida de la página web de la empresa y de revistas especializadas y a entrevistas con informantes calificados.

⁵⁰ Véase en Anexo 4 los antecedentes mundiales sobre el interferón.

⁵¹ En Argentina las investigaciones sobre interferón habían comenzado poco después de su descubrimiento en 1957, primero en el Instituto Roffo (que inicia a principios de los años setenta algunas producciones de interferón leucocitario en pequeños lotes destinados a la investigación básica y a ensayos clínicos) y después en el Instituto Malbrán (Bercovich y Katz, 1990).

⁵² En 1980, Biogen anunció el clonado del interferón humano al obtener las primeras bacterias que producían esta proteína. En 1981 se publican los trabajos de Genentech mostrando que había podido aislar el gen del interferón (Bercovich y Katz, 1990).

avances tecnológicos abrió la posibilidad de ensayar localmente el clonado de la proteína (Bercovich y Katz, 1990).

El interferón leucocitario presentaba asimismo importantes limitaciones. Las mismas estaban dadas por el abastecimiento de sangre; el alto costo del proceso que requiere tratar varias decenas de miles de litros de sangre para obtener un gramo de interferón puro; y el origen sanguíneo del interferón que exige múltiples y costosos controles y puede plantear cuestiones de confiabilidad. Por lo tanto, las ventajas del método recombinante sumado a las limitaciones que el método de producción natural presentaba impulsaron a Biosidus a desarrollar el interferón recombinante, en paralelo al proyecto del interferón leucocitario (Bercovich y Katz, 1990).

Capacidades internas de la firma en relación al proyecto

Para el desarrollo del interferón recombinante resultó de suma importancia la experiencia en el proyecto del interferón leucocitario⁵³, que comenzó previamente (en 1980) pero continuó en paralelo al del interferón recombinante. En ambos casos, Biosidus no poseía el conocimiento tecnológico para encarar internamente la I+D del interferón, ya que hasta ese entonces compraba dicho producto a Inmunoquemia. De acuerdo a la investigación de Aguiar (2011), la firma evaluó diferentes alternativas sobre el modo de integrar la producción de interferón leucocitario, entre ellas adquirir o asociarse a Inmunoquemia, optando finalmente por contratar a los investigadores de Inmunoquemia.

En el caso del proyecto del interferón leucocitario se siguieron los pasos del método conocido como método del Dr. Cantell, pero Biosidus logró mejoras en los procesos productivos y desarrollos propios. La técnica estaba bien descrita en publicaciones científicas y por los propios laboratorios creadores de la tecnología. Sin embargo, para reproducirla resultaron claves los conocimientos generales sobre el cultivo de tejidos, virología y purificación de proteínas, que habían sido utilizadas por el Director General del proyecto en su primera experiencia productiva en Inmunoquemia, aunque de un modo muy artesanal. Dicho investigador había visitado varios laboratorios extranjeros que producían interferón utilizando esa técnica, lo que facilitó el contacto de Biosidus con el propio Dr. Cantell para un

⁵³ El proyecto del interferón leucocitario posibilitó asimismo, siguiendo en la vía natural, el desarrollo de otros productos como el interferón linfoblástico, interferón gamma natural, otras interleuquinas y la gamaglobulina (Bercovich y Katz, 1990).

asesoramiento puntual. Buscando replicar el método conocido, Biosidus tuvo que adaptar el mismo a sus propias condiciones internas, y en dicha trayectoria logró innovaciones que terminaron optimizando la productividad global del proceso productivo. El desarrollo del interferón leucocitario dio lugar también a vinculaciones con el Hospital de Clínicas de la UBA y otros centros públicos y privados de hemoterapia nacionales y extranjeros. Finalmente, Biosidus desarrolló capacidades ingenieriles mediante el diseño y construcción local del sistema de producción (con excepción del material analítico de control y de unos pocos equipos) (Bercovich y Katz, 1990).

La evidencia muestra que al momento de encarar el desarrollo del interferón recombinante Biosidus contaba con la experiencia previa del proyecto del interferón leucocitario, cuyos conocimientos adquiridos representaban un importante activo estratégico. En ambos casos gran parte de las capacidades internas de la firma provinieron de la incorporación de investigadores formados en el ámbito científico y tecnológico. Si bien la técnica del interferón recombinante estaba descripta y publicada por los avances que las empresas biotecnológicas estaban teniendo a nivel mundial, la formación de los investigadores y sus experiencias laborales previas en técnicas de ingeniería genética fueron claves para reproducir dicha tecnología e innovar en el proceso productivo.

Conformación y organización del equipo de I+D

El equipo de I+D del proyecto del interferón recombinante estuvo coordinado por un Director General que centralizaba la toma de las decisiones internas, y trabajaba en estrecha colaboración con otros dos investigadores responsables, uno de ellos Director del Laboratorio de Biología Molecular. En un comienzo trabajaba además un técnico, luego se incorporó otro más. Para el desarrollo de las fases de fermentación y purificación trabajaron una bióloga, dos bioquímicos y tres técnicos. Los únicos cambios en el equipo de I+D a lo largo del tiempo que duró el proyecto estuvieron dados por la partida al exterior de un investigador responsable y el alejamiento de uno de los técnicos al cabo de dos años de iniciado el mismo (Bercovich y Katz, 1990).

Tanto el Director General como los dos investigadores responsables se habían formado y mantenían vínculos con el sistema científico y tecnológico nacional, y contaban asimismo con experiencias laborales y de investigación a nivel local y en el extranjero que fueron claves para el proyecto del interferón. El Director General tenía experiencia en investigación y aspectos productivos de dicho producto adquirida en los primeros Institutos en los cuales

se comenzó a investigar el interferón en Argentina (Instituto Malbrán e Instituto Roffo) y experiencia laboral en el laboratorio local Inmunoquemia. Formado en Ciencias Químicas (FCEN-UBA), fue becario CONICET en el Instituto de Investigaciones Médicas de la Facultad de Medicina de la UBA y como becario tuvo una experiencia laboral en el área de microbiología en París. El Director del laboratorio de biología molecular, por su parte, contaba con una experiencia en Estados Unidos en microbiología básica y técnicas de ingeniería genética (aislamiento de genes, clonación de células y núcleos, y fusión de células), y formado en bioquímica se desempeñó también como investigador a nivel académico. Finalmente, el tercer investigador responsable se especializó en sus estudios de maestría y doctorado en genética molecular y fisiología celular y en ingeniería genética, capacitándose tanto en el país como en el exterior (Brasil, España, Estados Unidos) y trabajando con técnicas recombinantes en el Centro de Virología Animal del CONICET (Bercovich y Katz, 1990; Aguiar, 2011).

Como surge de la investigación de Bercovich y Katz (1990), la capacidad científico-técnica adquirida por el equipo de investigadores le permitió a Biosidus dominar el conocimiento tecnológico global y diseñar una estrategia de desarrollo selectiva, que contempló la subcontratación de algunas etapas del proceso sin por ello perder el control de la inteligencia global del mismo. Biosidus estableció acuerdos (informales) con investigadores externos para adquirir insumos claves (como la sonda para la etapa de aislamiento del gen) y para contratar ciertas etapas del desarrollo (por ejemplo la adquisición de la biblioteca de genes para la etapa de aislamiento del gen, el vector de expresión para la etapa de expresión), lo cual fue posible gracias a la red de contactos que los investigadores involucrados en el desarrollo habían adquirido en sus experiencias previas de formación e investigación y que fueron ampliando durante el desarrollo del proyecto. La política deliberada de la firma de preservar y ampliar la intervención del equipo tecnológico con las instituciones de investigación públicas y el ámbito universitario posibilitaron la actualización de la información científico-tecnológica. Las mismas tuvieron lugar mediante actividades académicas, y la participación en congresos y seminarios, publicaciones, y la admisión de becarios de distinto origen, entre ellos becarios del CONICET que realizaban su Tesis de posgrado en la empresa (no directamente afectados al proyecto del interferón recombinante pero que contribuían a la dinámica del laboratorio en general).

Innovaciones y procesos de aprendizaje

La investigación de Bercovich y Katz (1990) muestra que el proceso productivo del interferón desarrollado por Biosidus combina originalmente “copia” y “aprovechamiento de los atajos” que fueron surgiendo a medida que se difundía y estandarizaba la tecnología, logrando innovaciones propias. Biosidus llegó a la expresión del gen de interferón en bacterias de un modo diferente al que lo habían hecho las firmas pioneras Genentech o Biogen, innovando en el proceso productivo y obteniendo una construcción bacteriana final que difería de la conocida. Para llevar adelante el proyecto, la firma contó con el financiamiento recibido por Sidus ya sea en forma directa o indirecta absorbiendo la producción de Biosidus a un precio superior al del mercado (el interferón leucocitario se utilizaba para producir un antiviral).

Varias son las innovaciones alcanzadas por Biosidus en el desarrollo del interferón recombinante⁵⁴. Siguiendo a dichos autores, entre las principales se pueden mencionar el procedimiento empleado para la etapa de *aislamiento del gen* (para el cual la firma se valió de acuerdos con investigadores externos para adquirir un insumo clave y la biblioteca de genes); y en la etapa de *expresión* la adquisición (también mediante un acuerdo externo) de un vector de expresión que tenía señales de regulación distintas a las que habían utilizado las empresas pioneras Genentech y Biogen y el uso de un método enzimático de aproximaciones sucesivas por la imposibilidad de hacer síntesis de oligonucleótidos internamente, que resultó en una construcción con rasgos distintivos con respecto a los obtenidos por las empresas extranjeras que sí tenían acceso a la síntesis. Las innovaciones alcanzadas en dichas etapas plantearon la necesidad de ajustar las condiciones en las etapas siguientes de *optimización de la expresión* y *puesta a punto de la fermentación*. Para esta última Biosidus tenía experiencia en fermentación clásica pero no en fermentación de bacterias recombinantes, lo cual significó un importante proceso de aprendizaje. Hacia fines de 1989 la firma logró el desarrollo del interferón recombinante para uso local (crema, geles). Su uso como inyectable requirió ajustar el proceso de purificación de la proteína, para lo cual la firma encaró el desarrollo del anticuerpo monoclonal que importaba y utilizaba como insumo, logrando lanzar al mercado en 1991 el interferón alfa 2b humano inyectable.

Los conocimientos tecnológicos adquiridos y procesos de aprendizajes desarrollados a partir de esta experiencia le permitieron a Biosidus iniciar el proceso de I+D de otros biosimilares⁵⁵.

⁵⁴ En el Anexo 4 se detallan las etapas del proceso de I+D y las innovaciones alcanzadas.

⁵⁵ En el apartado V.4 se analiza la trayectoria tecnológica de Biosidus y sus desarrollos posteriores.

El proyecto del interferón recombinante requirió desarrollar una serie de técnicas que se utilizan en distintos procesos biotecnológicos –cultivo masivo de células, purificación de proteínas, ingeniería genética, anticuerpos monoclonales y fermentación – las cuales dieron lugar a sinergias entre actividades de I+D relacionadas, permitiendo a Biosidus diversificar el mix potencial de productos y los desarrollos en curso⁵⁶. La envergadura que fueron tomando los nuevos desarrollos llevó a la firma a la decisión de construir en 1986 otro laboratorio, para lo cual Biosidus mantuvo una interacción constante con el estudio de arquitectura encargado, se asesoró y realizó consultas a profesionales de distintas especialidades, todo lo cual generó un importante know-how ingenieril valioso para los futuros emprendimientos (Bercovich y Katz, 1990).

En síntesis, la evidencia analizada permite concluir que el desarrollo del interferón recombinante y las innovaciones alcanzadas por Biosidus se explican por varios factores, la mayoría de los cuales fueron posibles por la incorporación de recursos humanos formados en el sistema científico nacional y/o de investigadores con experiencia adquirida en otras empresas:

- a. conocimiento previo de las técnicas de base adquirido por los investigadores en experiencias anteriores en institutos públicos de investigación locales y del exterior;
- b. vínculo de los investigadores con el sistema científico-académico nacional y con instituciones del exterior;
- c. aprendizajes logrados en el desarrollo propio del interferón leucocitario;
- d. copia o utilización de información y modelos conocidos desarrollados en el exterior;
- e. contratación de servicios externos para la adquisición de ciertos insumos específicos o la contratación de algunas etapas del proceso productivo;
- f. experimentación e investigación propias realizadas tanto durante el proceso de I+D como en el diseño del equipamiento;
- g. financiamiento recibido de Sidus.

⁵⁶ Bercovich y Katz (1990, p.147) señalan, asimismo, que “la diversificación de proyectos de Biosidus puede interpretarse como una necesidad de valorizar la inversión realizada y de disminuir los costos unitarios, aprovechando las múltiples externalidades generadas en los desarrollos iniciales”.

IV.4. Zelltek: Proyecto Eritropoyetina Humana Recombinante (EPO)⁵⁷

Origen del proyecto de la EPO: nacimiento de Zelltek como empresa

El proyecto de la EPO se inicia con el surgimiento de Zelltek como empresa incubada en la Universidad Nacional del Litoral (UNL), siendo no solo el primer proyecto en moderna biotecnología de la firma sino el que le da origen como tal. La iniciativa surge de dos investigadores doctorados en Farmacia y Bioquímica, uno de los cuales trabajaba en la industria farmacéutica hacia fines de la década de 1980. Dichos investigadores se contactan con el Gerente Científico de Biosidus y, analizando las perspectivas del mercado, perciben la potencialidad del cultivo de células animales como plataforma tecnológica para la producción de biofármacos (proteínas recombinantes). Para la época, no había en los mercados mundiales productos farmacéuticos de dicha plataforma aprobados, pero se estaban realizando estudios clínicos de algunos productos, entre ellos la eritropoyetina (EPO). Teniendo en cuenta que en Argentina era utilizado el cultivo de células animales a nivel industrial para vacunas (por la firmas Bagó y Biogénesis, entre otras), pero no para la producción de proteínas recombinantes, los investigadores deciden especializarse en el exterior en dichas tecnologías aplicadas al sector farmacéutico para luego introducirlas en el país. Para ello viajan becados por la Unión Europea a Alemania durante tres años, tras los cuales logran la aprobación de un convenio de vinculación del sector científico-académico con el productivo para la transferencia de la tecnología del cultivo de células animales. La intención inicial fue desarrollar esta tecnología en Biosidus pero dicha firma terminó desistiendo del proyecto por lo que fue necesario buscar un socio para llevar adelante el Proyecto de Transferencia Tecnológica.

El nexo con la UNL surge porque dicha Universidad tenía un convenio de vinculación y experiencia previa con el instituto de Alemania en el cual se formaron los dos investigadores, y hacia julio de 1992 comienzan las negociaciones para la incubación de Zelltek en la Universidad. La idea de generar una empresa se vio impulsada asimismo por la necesidad

⁵⁷ Este estudio de caso se basa en entrevistas en profundidad realizadas a directivos e investigadores de las empresas de Amega Biotech, a investigadores del Laboratorio de Cultivos Celulares de la UNL, en la entrevista "Zelltek, la Pionera. Con raíces científico-tecnológicas" realizada en 2010 por la UNL al Dr. Ricardo Kratje, la Dra. Marina Etcheverrigaray y el Ing. Carlos Dupetit; en estudios previos: Gutman, G. y Petelski, N. (2009), "La moderna biotecnología en Argentina. Síntesis del diagnóstico. Propuestas de lineamientos de políticas", Asistencia Técnica para la Planificación Estratégica Sectorial: Biotecnología, Secretaría de Política Económica, Ministerio de Economía y Finanzas, Buenos Aires, mimeo; y en la revisión de las páginas web de las empresas, documentos provistos por las mismas y revistas especializadas.

de conseguir recursos económicos. En ese entonces, los investigadores contaban únicamente con el espacio físico cedido por la UNL y el subsidio de la Unión Europea que solo alcanzaba para la compra de un biorreactor, pero necesitaban instalar el laboratorio y adquirir el equipamiento. La entrada en vigencia de la Ley de Innovación Tecnológica, en cuyo marco en noviembre de 1992 la Dirección de Ciencia y Tecnología de la provincia de Santa Fe realizó un llamado para el otorgamiento de créditos, se presentó como una oportunidad de conseguir financiamiento e iniciar el proyecto e impulsó la creación de Zelltek, dado que la UNL siendo una institución académica no podía solicitar el crédito.

Zelltek se funda en octubre 1992 con los dos investigadores pioneros y un ex empleado de Biosidus como socios, y se constituye así en la primera empresa biotecnológica incubada en el ámbito universitario en Argentina. La garantía necesaria para acceder al crédito provincial provino de una Asociación de Colaboración Empresarial (ACE) creada entre Zelltek y las empresas del sector Pablo Cassará y Genargen, a partir de los contactos que el socio ex empleado de Biosidus tenía en la industria. Al monto del crédito recibido (u\$s 232.000) se sumó un aporte privado de Cassará, que adelantó el dinero restante necesario para montar el laboratorio de I+D a cuenta como contrapartida de un convenio de venta exclusiva de EPO por 10 años. La cancelación del crédito a los seis años también se realizó con dinero adelantado por Cassará, y luego en 2002 la ACE se disolvió (Gutman y Petelski, 2009; UNL, 2010). La falta de recursos económicos ha sido señalada en las entrevistas como la principal dificultad enfrentada, que sumada al rechazo de Biosidus de llevar adelante el proyecto se tradujo en una demora en el inicio del mismo, en tanto que la falta de recursos humanos capacitados en dicha tecnología implicó mayores tiempos necesarios para el proceso de desarrollo⁵⁸.

El convenio de vinculación entre Zelltek y la UNL establecía el uso compartido del espacio físico y del equipamiento, tanto el instalado por la empresa como el que en el futuro incorporaría la UNL, para las tareas de I+D y docencia. Como contrapartida se acordó que la empresa pagaría el 6% de la facturación libre de impuestos a la UNL, haciéndose cargo de la etapa comercial. No se contempló ninguna cláusula con respecto al reparto de los derechos de propiedad intelectual entre ambas instituciones, dado que desde el inicio los socios fundadores de Zelltek no tenían la intención de patentar el proceso productivo de la EPO sino protegerlo mediante secreto industrial. El convenio inicial tenía una duración de diez años y en 2002 se renovó por otros diez años más. El ingreso de Zelltek al grupo Amega

⁵⁸ Véase en Anexo 5, "Tiempos del proceso de I+D: dificultades enfrentadas".

Biotech en el año 2005 no ha modificado los términos del convenio de vinculación, manteniéndose la alianza entre la firma y la Universidad⁵⁹.

La elección de la EPO como producto surge del asesoramiento del socio ex empleado de Biosidus, quien por su experiencia en dicha empresa como Gerente de Marketing había participado de la introducción de dicho producto en Argentina. Hacia 1992 la tecnología de cultivos de células se aplicaba únicamente para TPA (Activador Tisular del Plasminógeno) y EPO, los otros productos estaban en fase de estudios clínicos. Se eligió la EPO por su alta rentabilidad económica, al tener un alto valor y un amplio mercado dado que se aplica a enfermos renales crónicos. La EPO es una proteína recombinante descubierta, descrita en publicaciones y documentos de patentes, y en ese entonces ya se comercializaba en el mercado⁶⁰. Si bien en 1992 estaba vigente aun la patente del producto innovador, en Argentina (como en casi toda Latinoamérica) no estaba prohibido desarrollar un proceso productivo propio y aprobar como un biosimilar productos protegidos en otros países. Al momento que Zelltek inicia el desarrollo de la EPO, Biosidus vendía EPO pero no la producía, importaba el medio de cultivo -o sobrenadante- a la firma Elanex de Estados Unidos y lo purificaba en su planta⁶¹. No había otros centros de investigación que estuvieran utilizando esta tecnología para biofármacos.

Capacidades internas de la firma: equipo de investigación y organización de la etapa de I+D

Zelltek se establece para llevar adelante el desarrollo de la EPO como proteína recombinante a partir de la plataforma tecnológica del cultivo de células animales. Sus capacidades

⁵⁹ Amega Biotech ha manteniendo el pago acordado de la empresa hacia la Universidad y de acuerdo a lo mencionado en las entrevistas manifestó su voluntad de renovar el convenio a su vencimiento en 2012.

⁶⁰ La EPO fue descubierta en 1953 por Allan Jacob Erslev. En 1983 un empleado de Amgen identificó el gen de la EPO humana, al año siguiente investigadores de la Universidad Médica de Nueva York informaron por primera vez la clonación y expresión de EPO humana recombinante en bacterias y en 1985 se logró en células de mamífero. La empresa Amgen colocó en el mercado en 1989 el primer preparado de EPO recombinante. Dicha empresa dividió la invención original en varias patentes, la primera de ellas venció en 2004 pero otras le otorgan protección hasta el 2015 en Estados Unidos. En Europa dicha firma tenía una sola patente que ha vencido en 2004 (Aguiar, 2011; Pollack, 2012).

⁶¹ Biosidus comenzó a comercializar la EPO que importaba y purificaba en su planta en 1989 (para uso local) y en 1991 (uso inyectable). Al poco tiempo de salir al mercado argentino, comenzó a desarrollar en su planta un sistema celular propio para dejar de depender de la firma norteamericana, y hacia 1995-1996 lanza al mercado local la EPO producida internamente (Bercovich y Katz, 1990; Aguilar, 2011).

internas iniciales corresponden a las de los investigadores que intervinieron en este desarrollo.

El equipo de I+D estaba dirigido por dos de los socios fundadores de Zelltek. Ambos son doctores graduados de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UBA, con Tesis realizadas en temas de investigación básica del área de Bioquímica e Inmunoquímica, respectivamente. Además de mantener contactos con el ámbito académico mediante actividades de docencia, uno de ellos contaba con experiencia laboral en la industria farmacéutica. En dicha oportunidad, las tareas realizadas como Jefe de Inyectables le permitieron desarrollar aprendizajes en las áreas de producción y la dirección de recursos humanos que se volcaron luego al proyecto de la EPO.

La especialización posdoctoral que durante tres años ambos investigadores realizaron en Alemania les permitió adquirir conocimientos en el cultivo de células animales como plataforma tecnológica para la producción de proteínas recombinantes. Uno de los socios se especializó en el uso de biorreactores, tecnología que luego fue incorporada al proceso productivo de Zelltek. El otro, que había trabajado en Argentina durante su doctorado en cultivos celulares para anticuerpos monoclonales en pequeña escala, trabajó en el uso de distintos métodos biotecnológicos para purificar proteínas y realizar la analítica de las mismas. La experiencia en dichas técnicas fue la que posibilitó la optimización del proceso productivo y los ajustes necesarios para aumentar la rentabilidad del proyecto de la EPO de Zelltek. Finalmente, la red de contactos en el exterior que los investigadores crearon ha sido fundamental para su vinculación con la UNL y la incubación de Zelltek, así como para adquirir en bancos celulares de Alemania las líneas celulares para el desarrollo de la EPO y mantener contactos permanentes con institutos del exterior en relación a la tecnología del cultivo de células.

Integraron asimismo el grupo de investigación dos becarios que intervinieron en distintas etapas del proyecto. Uno de ellos era un estudiante doctoral que realizó su Tesis sobre el cultivo de células animales en biorreactores utilizando la línea celular BHK (riñón de hámster sirio); el otro trabajó en la etapa de purificación, era un estudiante de la UNL que luego fue contratado como empleado de Zelltek y continúa actualmente desempeñándose en la empresa. En el año 2000, con la salida al mercado de la EPO, la empresa incorporó para el área productiva entre 10 y 12 personas mediante pasantías laborales y contratación de empleados. Los dos investigadores socios de la firma no gerenciaban el proceso productivo porque estas tareas eran incompatibles con sus cargos en el CONICET y en la UNL.

El equipo de I+D abocado al proyecto de la EPO se complementaba entre sí. Los dos socios doctorados intervinieron y coordinaron todo el proceso, pero cada uno estaba especializado en áreas definidas y se dividían las tareas, uno se encargaba de las fases relacionadas al biorreactor y el otro de la purificación y el desarrollo analítico (inmunoquímica). El tercer socio de Zelltek no intervino en el proceso de I+D, su rol se relacionó al asesoramiento en las decisiones de económicas aportando la visión de negocio al proyecto, acordando encargarse de la comercialización futura de la EPO.

Innovaciones y procesos de aprendizaje

Como anteriormente se mencionó, al momento que Zelltek encara el desarrollo de la EPO esta proteína recombinante estaba descubierta y descrita en publicaciones y documentos de patentes vigentes en ese entonces en Estados Unidos y Europa. Las principales fuentes de información tecnológica utilizadas por Zelltek han sido los trabajos científicos y las patentes de invención, que fueron consultados permanentemente durante el proceso de I+D. Se accedía a los mismos a partir de publicaciones de bibliografía científica disponibles en bibliotecas y las bases de patentes, de relativamente fácil acceso.

Sin embargo, el conocimiento tecnológico necesario para llevar adelante la producción de la EPO requirió de notables esfuerzos de adaptación e investigación. La información obtenida de las publicaciones y documentos de patentes no suele ser completa sino más bien de carácter orientativo, siendo necesario desarrollar nuevamente el proceso productivo y ponerlo a punto. Asimismo, la capacitación que los investigadores responsables realizaron en Alemania y los contactos que posteriormente continuaron manteniendo estaban orientados a la plataforma tecnológica (cultivo de células animales), no en particular al desarrollo de la EPO como producto.

Zelltek comenzó experimentando inicialmente la utilización de la línea celular BHK en las tareas de dirección del estudiante de doctorado como anteriormente se mencionó. Mediante este primer desarrollo el equipo logró obtener una célula recombinante productora de EPO, pero finalmente decidió utilizar otra línea celular en su proceso productivo: CHO (ovario de hámster chino)⁶². Si bien los conocimientos generados en el desarrollo inicial resultaron de

⁶² Existen diferentes variantes de EPO recombinante en el mercado, el vehículo de expresión recombinante para la producción de las variantes *alfa* (*Epoetina- α*) y *beta* (*Epoetina- β*) es un subclon genéticamente modificado de

utilidad para la puesta a punto del cultivo celular de la línea CHO y en la etapa posterior de escalado, plantearon la necesidad de readaptar y ajustar el proceso cuando se decidió finalmente utilizar la línea celular CHO.

La principal innovación introducida por Zelltek en su proceso productivo, y que explica la alta productividad del mismo, es la utilización de la tecnología novedosa del biorreactor para la etapa de desarrollo del banco celular. De acuerdo a lo manifestado en las entrevistas por los investigadores responsables, la etapa de desarrollo de la línea celular es crítica para determinar la rentabilidad del proceso en su conjunto. La diversificación de clones puede dar lugar a una diferencia de productividades de 1 a 1000, y por lo tanto, justifica que se destinen grandes esfuerzos de I+D para encontrar el clon que más produce en cantidad y calidad.

Al emplear en su proceso productivo la tecnología del biorreactor Zelltek se diferencia de la firma innovadora a nivel mundial y de su principal competidora en el mercado interno Biosidus. La firma pionera Amgen, propietaria de la patente de EPO en Estados Unidos, utiliza la tecnología productiva de los frascos roller (*roller bottles*), que consiste en un cilindro que va girando para nutrir a las células, que crecen y liberan la EPO. La capacidad productiva en este caso está dada por la cantidad de frascos de cultivo, ya que no es viable aumentar el tamaño de los frascos. Las ventajas del biorreactor surgen principalmente por la posibilidad que brinda esta tecnología para mantener las células en condiciones adecuadas, posibilitando que crezca una gran concentración de células en alta densidad. Un reactor de 25 litros se comporta como 3600 frascos, mostrando notables ahorros de tiempo, espacio, condiciones y personal, ya que basta con una sola persona para su manipulación. Según lo informado en las entrevistas, la alta rentabilidad alcanzada por el proceso innovador de Zelltek ha quedado de manifiesto en una licitación realizada en Brasil en 2004, en la cual la firma desplazó a Biosidus y a todos los productores fuera de los que tenían patente en Estados Unidos y Europa (empresas de China, India y de otros países) luego de una compulsión entre las empresas presentes para mejorar el precio. La tecnología del biorreactor empleada por Zelltek muestra una mayor productividad y una importante reducción del costo de producción en comparación a la de los frascos roller. Zelltek ha desarrollado un proceso productivo novedoso para un biosimilar, que no reproduce las patentes existentes y que ha demostrado ser altamente competitivo en los mercados no regulados.

una línea celular del ovario de hámster chino, células CHO (*Chinese Hamster Ovary*). En la variante *omega* (*Epoetina- ω*) se usa una línea celular del riñón de hámster dorado sirio, células BHK (*Baby Hamster Kidney*) (Aguiar, 2011).

Las innovaciones introducidas por Zelltek en el proceso productivo plantearon asimismo desafíos adicionales de puesta a punto y ajuste del proceso, dando lugar a importantes procesos de aprendizajes tecnológicos para la firma. Los conocimientos y la experiencia que uno de los investigadores responsables había adquirido en Alemania sobre el cultivo de alta densidad en reactores debieron ser adaptados al reactor particular que terminaron utilizando en el proceso productivo. Zelltek intervino también en el diseño del reactor al solicitar a sus proveedores ajustes a medida en dicho equipamiento. En relación a las etapas del proceso de I+D, la etapa de transferencia a células CHO requirió evaluar que las células efectivamente hayan incorporado el material genético; para el desarrollo de la línea celular fue necesario emplear técnicas analíticas que permitieran analizar el medio de cultivo y determinar la presencia de EPO; y la etapa de recuperación y purificación tuvo que ser desarrollada internamente por la firma. Finalmente, sumado a los diversos aprendizajes tecnológicos, cabe mencionar los procesos de aprendizajes organizacionales y de dirección de recursos humanos desarrollados a partir del nacimiento de Zelltek como empresa, y dado su carácter de firma vinculada, los aprendizajes sobre interacción y vinculación con la UNL y el ámbito universitario.

Los aportes de la UNL en este proceso son difíciles de dimensionar, pero sin duda han sido claves para alcanzar las innovaciones en el proceso productivo de la EPO y adquirir los conocimientos mencionados. La disponibilidad del espacio físico y de becarios estudiantes para llevar adelante el proceso de I+D, así como el hecho de compartir con la UNL la infraestructura en general, han representado una gran ventaja para Zelltek. El proyecto de la EPO se vio indirectamente beneficiado por un subsidio de Ciencia y Tecnología recibido en 1997 por la UNL para un Proyecto de Modernización Tecnológica (PID) (lo que actualmente es el FONCYT) para GM-CSF (Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos y Macrófagos), que si bien es un producto distinto se basa en la misma plataforma tecnológica que la EPO y comparte el equipamiento⁶³. Asimismo, los aportes de la Universidad no se limitan a los recursos brindados, sino que abarcan también aspectos intangibles. De acuerdo a lo manifestado en las entrevistas, el hecho de que Zelltek haya nacido como una empresa incubada en la UNL y funcione dentro de una institución pública significó una gran ventaja para la firma que le permitió sobrevivir en un mercado tan competitivo como lo es el

⁶³ Zelltek se ha beneficiado también en proyectos posteriores al de la EPO del Programa Curso de Acción para la Investigación y Desarrollo (CAI+D) de la UNL, implementado en 1999 y que financia parte de este tipo de proyectos (\$ 20.000 para 4 años) con fondos propios. En el apartado V.4 se analiza la trayectoria tecnológica de Amega Biotech y sus desarrollos posteriores.

farmacéutico, en el cual la presión de las grandes empresas transnacionales es muy fuerte. Zelltek en ese entonces era una firma chica que tenía pocos recursos económicos y dependía únicamente de la venta de la EPO, por lo que podría haber sido fácilmente desplazada de la industria por algún competidor. El amparo que el “paraguas” de la institución pública le otorgó a Zelltek y los beneficios de la vinculación con la UNL sin duda han sido fundamentales para que el proceso de I+D de la EPO pudiera llevarse adelante y para que la firma se posicione como empresa especializada en biotecnología a nivel local.

V- Consideraciones sobre el rol de la vinculación pública-privada a partir de los estudios de caso

V.1. Introducción

Los estudios de caso presentados en el capítulo anterior permiten identificar elementos comunes en el proceso de innovación de ambas empresas. Los proyectos analizados constituyen las primeras experiencias en moderna biotecnología de ambas firmas, y siendo productos biosimilares la innovación tuvo lugar mediante la “copia o imitación” del producto innovador incorporando mejoras propias en el proceso productivo. En ambos casos las empresas alcanzaron el éxito comercial con sus desarrollos, los cuales les permitieron crecer en su estrategia orientada hacia los biosimilares. Sin embargo, existen un conjunto de elementos que diferencian a dichas experiencias y que resulta relevante analizar para comprender las modalidades de vinculación de las firmas con la infraestructura de ciencia y tecnología local en distintos esquemas organizacionales y cómo estos rasgos inciden en la organización y los resultados del proceso innovativo. A continuación se presentan estas dimensiones analíticas, en primer lugar en relación a los proyectos de innovación analizados (V.2 y V.3), para luego identificar las trayectorias tecnológicas y las estrategias empresariales que surgieron a raíz de estas primeras experiencias y que permiten caracterizar la situación actual de las empresas (V.4).

V.2. Modelos organizacionales y modalidades de vinculación en los proyectos analizados

Las evidencias de los proyectos analizados permiten identificar ciertas relaciones entre los modelos organizacionales que siguen ambas empresas y los modos que las mismas eligen para vincularse con la infraestructura de Ciencia y Técnica local, planteando diferencias en la

articulación de fuentes internas y externas de conocimiento a partir de las cuales es posible definir diferentes “*esquemas de vinculación*”.

Como anteriormente se mencionó, las firmas consideradas muestran modelos de organización diferentes; mientras que Biosidus sigue un *modelo organizacional integrado* al ser una empresa subsidiaria del Grupo de Empresas farmacéuticas Sidus que integra verticalmente las etapas de la cadena de valor; Amega Biotech sigue un *modelo organizacional en red* conformado por un grupo de empresas biotecnológicas y farmacéuticas nacionales que se vinculan a partir de relaciones tecnológicas y financieras y que integran parcialmente su cadena de valor (Gutman y Petelski, 2009; 2010b; Gutman y Lavarello, 2011).

Las modalidades de vinculación que emplean las firmas biotecnológicas estudiadas responden a las señaladas en general en la literatura (Meyer-Krahmer y Schmoch, 1998; Cohen, et al., 2002; Schartinger, et al., 2002; Brennenraedts, et al., 2006; D'Este y Patel, 2007; Cimoli, et al., 2010), y si bien se observa que en los proyectos analizados las empresas se han vinculado de diversas maneras, las diferentes modalidades no tienen la misma importancia relativa en el proceso innovador.

En el caso de Biosidus, las modalidades de vinculación con la infraestructura científica y técnica en el proyecto del interferón recombinante se pueden resumir en dos modos predominantes⁶⁴:

- *Captación de recursos humanos* formados en el país y en el exterior, varios ex-becarios o investigadores del CONICET, con experiencias laborales previas en la industria en técnicas relacionadas, lazos con el ámbito universitario y vinculaciones tanto institucionales como informales con el sistema científico y tecnológico local y del exterior.
- *Contratación de servicios puntuales* a investigadores externos para la adquisición de insumos y la contratación de etapas del desarrollo.

⁶⁴ Otros modos de vinculación de Biosidus con el sistema científico de menor importancia relativa para el proyecto analizado están dados por la actividad académica de sus investigadores, el dictado de cursos universitarios y la participación en seminarios y congresos, las publicaciones y, en proyectos posteriores al del interferón, la incorporación de becarios.

La captación de recursos humanos se concreta mediante su incorporación como empleados cuando es posible, o contratándolos como asesores cuando a la firma no le es posible incorporarlos por pertenecer los investigadores a otras instituciones científicas. Esta es la principal modalidad de vinculación que la firma elige para acceder al conocimiento científico. Como surge del análisis de Aguiar (2011), la incorporación de recursos humanos le permite a Biosidus internalizar las capacidades de I+D y la red de contactos de los investigadores que contrata. Las conclusiones de Bercovich y Katz (1990) muestran que la adquisición de capacidades científicas-técnicas le posibilita a la firma dirigir el proceso de innovación y subcontratar algunas etapas del proceso sin resignar el control del mismo. Surge así como una segunda modalidad de vinculación de Biosidus, en parte derivada de la primera, la *contratación de servicios puntuales*. El proyecto analizado muestra que la firma estableció acuerdos, en general informales, con investigadores externos para eventualmente adquirir insumos claves o contratar ciertas etapas del desarrollo, a partir de las relaciones que habían establecido previamente los investigadores involucrados en el desarrollo (Bercovich y Katz, 1990). La principal motivación para esta segunda modalidad de vinculación responde a la necesidad de solucionar problemas puntuales de producción (acortar tiempos de desarrollo, subsanar la falta de equipos) y reducir costos, coincidiendo asimismo con una de las principales motivaciones señaladas en la literatura (Cimoli, et al., 2010). Se encuentra entonces que la lógica de integración que caracteriza al modelo organizacional de Biosidus se refleja en el interés en fortalecer sus capacidades internas de generación de conocimientos y dominar la toma de decisiones del proceso de innovación, lo cual se materializa mediante la absorción de recursos humanos altamente calificados y permite definir su esquema de vinculación predominante como “*centralizador*”. Teniendo en cuenta las características señaladas por Cimoli, et al. (2010) sobre las diferentes modalidades de vinculación, la evidencia muestra que en el esquema centralizador se verifica la unidireccionalidad, baja formalidad y corto plazo temporal.

En el caso de Zelltek, por el contrario, la vinculación con la infraestructura científica y técnica local es constitutiva de la empresa, dado que la firma nace incubada en la Universidad. Este rasgo diferenciador de Zelltek ha incidido desde sus inicios en el modo de organizarse como empresa y organizar el proceso de I+D. En el proyecto de la EPO, Zelltek ha compartido el espacio físico y el equipamiento con el Laboratorio de Cultivos Celulares de la UNL (LCC-UNL) y ha incorporado becarios graduados y estudiantes de la UNL en diferentes etapas del proceso de I+D, manteniendo asimismo una constante vinculación con el ámbito universitario a partir de actividades de docencia y capacitación realizadas por los investigadores principales. La interacción permanente a partir de diversos canales lleva a clasificar al

esquema de vinculación seguido por Zelltek en el proyecto de la EPO como “*organizado en red*”, dado que el proceso de innovación ha surgido como resultado de diversas acciones de interacción entre los investigadores de la firma y la Universidad. Siguiendo a Cimoli, et al. (2010), este esquema de vinculación se caracteriza por ser bidireccional, más bien formal y de largo plazo, lo cual favorece la cooperación en los proyectos de investigación. Si bien inicialmente en el proyecto de la EPO no ha habido investigación conjunta entre la firma y la Universidad, proyectos posteriores han surgido de la cooperación, el intercambio de investigadores y la investigación en conjunto entre el LCC-UNL y Zelltek, apoyados en una estrategia activa de mayor incorporación de becarios estudiantes de la Universidad. Esta red de interacción entre la firma y la UNL, sumada a las capacidades tecnológicas relativas a los biosimilares que Zelltek logró desarrollar, explican el interés de Amega Biotech por incorporar a dicha empresa al grupo y mantener la relación de vinculación.

En resumen, se observa que el modo en que se organizan las empresas incide sobre las modalidades que las mismas eligen para vincularse con la infraestructura de Ciencia y Técnica local para innovar, permitiendo definir diferentes “esquemas de vinculación” en cada caso. La evidencia muestra que Biosidus se ha vinculado en el proyecto del interferón mediante un esquema “centralizador”, mientras que Zelltek ha desarrollado la EPO a partir de un esquema de vinculación con la UNL “organizado en red”. Los diferentes esquemas de vinculación responden a distintas motivaciones por parte de las firmas para vincularse, y permiten comprender las características que asume la vinculación y el modo de organizar el proceso de innovación. En el apartado siguiente se analiza en mayor detalle las características diferenciadas que han mostrado ambos procesos de innovación.

V.3. La vinculación público-privada y el proceso de innovación

Las evidencias sobre los casos considerados permiten relacionar la estrategia de innovación de las firmas en los proyectos analizados con sus esquemas de vinculación. Las empresas muestran diferencias en su incursión en la biotecnología moderna y el modo a partir del cual fueron adquiriendo los conocimientos científico-tecnológicos que les permitieron innovar en el proceso productivo, lo cual se relaciona asimismo con la organización del proceso innovativo.

El principal rasgo diferenciador de ambos casos viene dado por las condiciones a partir de las cuales las empresas incursionan en la moderna biotecnología. Como surge del análisis de Bercovich y Katz (1990), Biosidus comienza sus investigaciones casi diez años antes que

Amega Biotech, y lo hace a partir de desarrollos previos y simultáneos de productos biotecnológicos mediante técnicas tradicionales (interferón leucocitario). Esto le permitió adquirir capacidades en técnicas biotecnológicas antes que sus competidores y conocimientos científico-tecnológicos, organizacionales y regulatorios, que le otorgaron visibilidad y la posicionaron como la primera y principal empresa biotecnológica en el país. La disponibilidad de recursos económicos que su pertenencia al grupo Sidus le brindaba fue un factor clave que le permitió encarar tempranamente sus investigaciones en esta área y posibilitó que la firma se vincule con la infraestructura científica pública mediante la contratación de recursos humanos y servicios externos. Cuando el interferón salió al mercado, Biosidus se vio asimismo beneficiada por el acceso a los mercados y la red de comercialización con que contaba Sidus, permitiéndole superar las dificultades y riesgos de la llegada al mercado.

Zelltek, en tanto, comienza con el desarrollo de la EPO a partir de técnicas recombinantes como primer proyecto de I+D, varios años más tarde, y si bien sus investigadores tenían ciertos conocimientos en dichas técnicas, la empresa no contaba con una trayectoria previa de aprendizajes como tenía Biosidus. Zelltek encara el proyecto al mismo tiempo que surge como empresa incubada, lo cual planteó desafíos organizacionales adicionales que se sumaron a los de la organización del proceso de innovación llevando a que el proyecto demore su inicio y duración, aunque la principal dificultad enfrentada por la firma estuvo relacionada con las restricciones financieras. La falta de recursos económicos y de equipamiento se fue resolviendo a partir de distintas estrategias, como la Asociación de Colaboración Empresarial (ACE) con las empresas Pablo Cassará y Genargen y la solicitud del crédito de la Dirección de Ciencia y Técnica de la provincia de Santa Fe, pero implicó esfuerzos adicionales para adaptarse a tal situación.

Los motivos que impulsaron la elección de los productos a desarrollar también son diferentes en ambos casos. Biosidus comienza el desarrollo del interferón buscando sustituir sus importaciones, a partir de la necesidad de asegurarse el abastecimiento del interferón que en ese entonces la firma utilizaba como insumo para la elaboración de un producto antiviral y adquiriría al laboratorio local Inmunoquemia (Bercovich y Katz, 1990). Esta decisión se comprende teniendo en cuenta que el interferón en ese entonces no se elaboraba como un producto farmacéutico (solo algunos institutos y hospitales públicos que lo producían para trabajos de experimentación), pero se relaciona asimismo con el modelo organizacional integrado de la firma, que sigue la lógica de un mayor control de las etapas de la cadena de valor. Por el contrario, en el caso de Zelltek la elección del producto a desarrollar responde al

asesoramiento de uno de sus socios fundadores, que por su experiencia en Biosidus conocía la estructura del mercado (permitiéndole anticipar que el proyecto sería rentable), y tuvo lugar tras el rechazo del proyecto por parte de Biosidus. De este modo, Zelltek se apropia de parte del conocimiento y trayectoria de su competidora Biosidus, relacionados a la información y experiencia comercial sobre la EPO que aportó al proyecto un ex empleado de dicha firma, buscando así compensar en parte la desventaja que llegar más tarde al mercado le representaba.

Los diferentes esquemas de vinculación de las firmas han incidido en los modos en los cuales las mismas fueron adquiriendo los conocimientos tecnológicos, a partir de los efectos que las diferentes formas de organizar el proceso de innovación han tenido sobre los procesos de aprendizajes. En el caso de Biosidus, su esquema de vinculación centralizador se orientó al dominio total de las decisiones del proceso de innovación, optando por la contratación de servicios externos solo para resolver problemas de desarrollo puntuales. El interés de la firma en controlar las etapas de su cadena de valor queda en evidencia no solo por su motivación inicial de encarar el desarrollo del interferón para sustituir importaciones, sino también en el desarrollo interno del anticuerpo monoclonal que necesitaba para asegurar la pureza del producto y que previamente también importaba. Del análisis del caso surge que las principales innovaciones de Biosidus en el desarrollo del interferón recombinante se asocian en parte a las contrataciones externas, que posibilitaron la adquisición de insumos o la contratación de ciertos procesos (biblioteca de genes, vector de expresión, etc.), y fueron el resultado de un notable esfuerzo propio de I+D y distintos tipos de aprendizajes internos (learning-by-doing, learning-by-using) para adaptar los conocimientos y tecnologías difundidas a nivel internacional.

Zelltek, por el contrario, al vincularse con la UNL mediante un esquema organizado en red llevó adelante el proceso de I+D contando con el uso conjunto de los recursos físicos (espacio y equipamiento) y humanos. La participación de becarios graduados y estudiantes de la UNL en el equipo de investigación permitió evaluar diferentes alternativas tecnológicas (líneas celulares a emplear, ajustes en el proceso) que representaron importantes procesos de aprendizajes para el grupo de investigadores en su conjunto y contribuyeron al desarrollo de la EPO. Asimismo, se presentó como una oportunidad para superar las restricciones financieras que en sus inicios como empresa condicionaban la contratación de investigadores, permitiendo cubrir mediante la formación de becarios la falta en aquel entonces de recursos humanos capacitados en la tecnología del cultivo celular. La principal innovación introducida por Zelltek, que caracteriza y diferencia su proceso productivo, es la

utilización de la tecnología del biorreactor para la etapa de desarrollo del banco celular. Mediante la misma, la firma ha logrado notables ahorros de tiempo, espacio y adecuación de condiciones que incrementaron la rentabilidad del proceso productivo en su conjunto, pero que requirieron un notable esfuerzo de adaptación para su puesta a punto. La interacción con la UNL creó un ambiente favorable para desarrollar el proyecto e innovar en el proceso productivo a partir de diversos tipos de aprendizajes, originados no solo en las actividades propias de I+D (learning-by-doing, learning-by-using), sino también y en gran parte por la interacción con la UNL (learning-by-interacting).

El siguiente Cuadro sintetiza las principales diferencias entre los casos analizados.

Cuadro N° 3. Biosidus y Amega Biotech: comparación entre los proyectos analizados

Variables de análisis	Biosidus interferón recombinante	Zelltek eritroproyetina recombinante
Elección del producto	sustitución de importaciones	perspectivas del mercado
Año inicio del proyecto (Duración)	1981 (8 años para uso local, 10 años inyectable)	1992 (8 años)
Origen de la vinculación público-privada	necesidad de internalizar el conocimiento tecnológico	incubación de la firma en la UNL
Modos de vinculación	incorporación de recursos humanos, contratación de servicios externos puntuales	empresa incubada, uso compartido de espacio físico y equipamiento, incorporación de becarios
Características de la vinculación	puntual y esporádica	interacción permanente
Capacidades internas acumuladas	formación y experiencia de recursos humanos incorporados (1 Director General, 2 investigadores responsables, 3 investigadores, 4 técnicos); proyecto del interferón leucocitario	la empresa nace con el proyecto: formación y experiencia de los socios fundadores y de 2 becarios incorporados
Modo de organización de la I+D	centralizada, dominio global del conocimiento tecnológico	vinculación con la UNL
Financiamiento	Sidus (directo e indirecto)	subsidio de la Unión Europea, crédito de la Dirección de CyT de Sta. Fe, aporte privado de Cassará

Fuente: elaboración propia.

Más allá de las diferencias mencionadas, ambas experiencias de innovación pueden ser interpretadas a partir del marco teórico de los Sistemas Nacionales de Innovación (SNI) (Freeman, 1987; Lundvall, 1992; Nelson, 1993; Johnson y Lundvall, 1994; Edquist, 1997). Las empresas se vieron beneficiadas por el marco institucional vigente en Argentina en aquel entonces, cuya Ley de Patentes contemplaba únicamente el patentamiento de productos permitiendo desarrollar un proceso productivo propio para productos patentados en otros

países. Esto les permitió incursionar en la biotecnología moderna aprovechando los avances que iban desarrollándose a nivel internacional. Asimismo, los casos analizados verifican las conclusiones obtenidas en investigaciones previas sobre biotecnología en Argentina (Bisang, et al., 2006; Díaz, 2009; Díaz y Codner, 2009; Gutman y Petelski, 2009; Gutman y Lavarello, 2010b) que resaltan la importancia que las instituciones de ciencia y tecnología locales han tenido en la formación de recursos humanos; así como también la incidencia de la interacción de las firmas con tales instituciones sobre el proceso innovador enfatizada por el enfoque de los SNI. La formación y experiencia de los investigadores fue lo que le permitió a las empresas desarrollar capacidades en técnicas biotecnológicas para encarar los desarrollos e innovar. Sin embargo, en el caso de Zelltek, el hecho de que la incubación de empresas no haya estado institucionalizada en el país en el momento que se decide su creación⁶⁵ planteó desafíos adicionales para iniciar el proyecto, que finalmente pudieron superarse gracias a la predisposición que mostró la UNL hacia la vinculación con el sector productivo⁶⁶ y las políticas públicas provinciales de financiamiento.

En síntesis, las evidencias analizadas muestran la relevancia del marco de análisis de los SNI para comprender las características del proceso innovador, en el cual las interacciones con el sector público a partir de diversas modalidades de vinculación y los modelos organizacionales de las firmas han mostrado incidir en el mismo. Las firmas lograron innovar siguiendo diferentes esquemas de vinculación con las instituciones de ciencia y técnica local, a partir de un notable esfuerzo de I+D y diversos tipos de aprendizajes que surgen como resultado de la articulación de fuentes internas y externas de conocimiento y permiten comprender el rol de la vinculación público-privada en cada caso. La principal característica diferencial de Biosidus es el hecho de “llegar primero” al mercado biotecnológico local y pertenecer a un grupo económico (Sidus), lo cual se ha traducido en una importante ventaja competitiva para la firma. Zelltek por el contrario llega diez años después al mercado, pero supo internalizar parte de las capacidades de Biosidus al encarar el proyecto que dicha firma había abandonado, incorporando notables mejoras en el proceso productivo a partir de una

⁶⁵ De acuerdo a Hoeser y Versino (2006), la primera acción de política pública para la promoción de la incubación en la Argentina fue el “Programa de Incubadoras Productivas de Base Tecnológica” creado en 1994 por el Instituto Provincial del Empleo de la Provincia de Buenos Aires. En el ámbito nacional, en 1997 se inicia un programa de apoyo, en 1999 se crea la Asociación Nacional de Incubadoras, Parques y Polos Tecnológicos (AIPYPT) y desde el 2001 la Secretaría de Ciencia y Tecnología a través del FONTAR otorga subsidios para la planificación e implementación de incubadoras y parques tecnológicos.

⁶⁶ La UNL no contaba en ese entonces con experiencia en incubación de empresas, pero se había vinculado en varias oportunidades con el sector productivo a través de su Oficina de Servicios a Terceros mediante la cual la Facultad de Ingeniería y Química realizaba trabajos solicitados por empresas.

tecnología novedosa para el país. Los conocimientos tecnológicos adquiridos a partir del desarrollo inicial de la EPO, sumados a su estrategia activa y permanente de vinculación con la UNL y la posterior incorporación al grupo Amega Biotech constituyen sus principales ventajas competitivas, y como se verá en el apartado siguiente, las que le permitieron crecer y consolidarse como empresa especializada en biotecnología a nivel local.

V.4. Efectos de la vinculación público-privada sobre las trayectorias tecnológicas y las estrategias empresariales

Siendo los proyectos de innovación considerados las primeras experiencias en proteínas recombinantes de ambas empresas, resulta relevante analizar como las mismas impactaron en las trayectorias futuras de las firmas, y en este sentido, la incidencia que las modalidades de vinculación en estas primeras experiencias y los modelos organizacionales de las firmas han tenido a largo plazo. En este apartado se consideran los desarrollos posteriores de las firmas, buscando comprender las estrategias tecnológicas adoptadas, las diferentes respuestas empresariales ante las oportunidades de mercado y sus trayectorias innovativas, a fin de caracterizar la situación actual de ambas empresas.

En el caso de Biosidus, la firma ha encarado simultáneamente varios proyectos sobre proteínas recombinantes que implicaron desarrollar capacidades productivas no solo en la fermentación de bacterias recombinantes como en la experiencia del interferón analizada, sino también en el cultivo de células de mamíferos. En 1990 lanza al mercado la EPO, inicialmente en base al medio de cultivo importado al cual la firma solo realizaba la purificación, y el 1995-1996 producida internamente a partir de células de mamíferos. En 1995 comienza a producir factor estimulante de colonias de granulocitos humano, lanzando al mercado los productos filgrastim (G-SCF no glucosilado) a partir de bacterias y lenograstim (G-SCF glucosilado) producida en células de mamíferos. En 1996 lanza al mercado el interferón alfa 2a humano producida en bacterias. En 1997 lanza la somatropina, hormona de crecimiento humana recombinante producida a partir de la tecnología de bacterias. Finalmente, en 2005 la firma lanza al mercado el interferón beta 1a producido a partir de las células de mamíferos. Además de las proteínas recombinantes, la firma se orientó a los reactivos de diagnóstico, vacunas y desarrolló un probiótico intestinal⁶⁷ (Gutman y Petelski, 2009).

⁶⁷ Biosidus incursionó además en el campo de la biotecnología vegetal creando en 1992 la División de Biotecnología Vegetal Tecnoplant, pionera en Argentina en el campo del cultivo de tejidos vegetales, dedicada a la selección y multiplicación de especies de interés comercial.

Biosidus ha diversificado su estrategia tecnológica orientándose al desarrollo de proteínas recombinantes a partir de la plataforma tecnológica de animales transgénicos para ser utilizados como biorreactores (proyecto Tambo Farmacéutico). Como surge de la investigación realizada por Aguiar (2011), inicialmente la firma encaró este proyecto en 1996 vinculada con instituciones de investigación públicas, pero tres años después decidió discontinuarlo debido a las dificultades que presentaba la coordinación del mismo en conjunto con dichas instituciones⁶⁸. Biosidus retoma el proyecto en 2001, bajo su total dirección, para lo cual optó por incorporar a recursos humanos de grupos de investigación de centros públicos de investigación y construir un laboratorio de clonación en la planta de la empresa para facilitar el control del desarrollo. En 2002 la firma logró obtener la primera ternera clonada y transgénica para ser utilizada como biorreactor y un año después obtiene la hormona de crecimiento humano (hGH), que empieza a producir a partir del 2004. A partir de esta experiencia y luego de obtener el rodeo de vacas productoras de hGH, Biosidus continuó con esta plataforma tecnológica para el desarrollo de otras proteínas recombinantes, obteniendo en 2007 una vaca clonada cuya leche contiene una molécula precursora de la insulina (que se modifica en laboratorio con una enzima para transformarla en insulina humana)⁶⁹. Los desarrollos innovadores alcanzados mediante la plataforma de animales transgénicos –si bien no han sido todavía lanzados al mercado – sumados a las innovaciones de procesos logradas en los desarrollos por fermentación de bacterias recombinantes y cultivo celular mencionados previamente, han sido patentados en diversos países. De acuerdo a Gutman y Petelski (2010b), Biosidus cuenta actualmente con un total 60 patentes otorgadas, de unas 150 solicitadas, aunque se contabilizan como patentes distintas una misma patente en Estados Unidos o Europa porque suelen contener leves modificaciones.

⁶⁸ A comienzos de 1996 la firma estableció convenios con instituciones públicas de investigación para iniciar el proyecto a partir de la iniciativa del Instituto de Ingeniería Genética y Biología Molecular (INGEBI-UBA) del CONICET, en el cual participaron también el Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME-CONICET) y la Facultad de Ciencias Veterinarias de la UBA, recibiendo financiamiento del FONTAR. Cuando decide discontinuarlo en 1999 por no alcanzar los resultados esperados, opta por devolver dicho préstamo para mantener la propiedad de los conocimientos desarrollados (Aguiar, 2011).

⁶⁹ Los productos obtenidos mediante la plataforma tecnológica de animales transgénicos no han sido aprobados aún, siendo uno de los principales inconvenientes la posibilidad de infecciones por virus desconocidos o enfermedades de los animales. Incluso a nivel internacional continúa debatiéndose el marco regulatorio para este tipo de productos, y sólo hay una proteína anticoagulante (Atryn) aprobada por la EMEA en 2006 producida en cabras transgénicas por la empresa GTC Biotherapeutics (Aguiar, 2011).

Por otro lado, Biosidus ha participado a fines de 1999 junto a la Fundación Favaloro en un proyecto sobre Terapias Génicas, para el cual realizó a pedido de la Fundación algunas etapas de dicho desarrollo (que hacia el año 2001 se encontraba en fase I de ensayos clínicos), y en 2001 en un emprendimiento orientado al aislamiento, identificación y caracterización de cepas bacterianas antárticas (proyecto Genoma Blanco). Entre sus desarrollos en curso se encuentran los anticuerpos monoclonales etanercept y rituximab mediante la expresión en la leche de vacas transgénicas, dos tipos de enzimas recombinantes (agalsidasa beta e imiglucerasa) utilizadas para tratar deficiencias congénitas en el metabolismo, y la estreptoquinasa recombinante indicada para el tratamiento de ciertos casos de infarto de miocardio y de embolia pulmonar.

En el caso de Zelltek, la experiencia de la EPO fue seguida de otros proyectos de proteínas recombinantes, en los cuales las interacciones con la UNL se profundizaron dando lugar a investigaciones en conjunto con investigadores del Laboratorio de Cultivos Celulares de la UNL (LCC-UNL). Los conocimientos adquiridos en la plataforma tecnológica del cultivo de células y técnicas de ingeniería genética sirvieron para el desarrollo del GM-CSF (Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos y Macrófagos) encaminado por el LCC-UNL, el Interferón beta desarrollado en conjunto entre Zelltek y el LCC-UNL, y luego de ingresar al grupo Amega Biotech en el año 2005, la hormona foliculo estimulante (FSH) encarada por Zelltek y Gema Biotech. Asimismo, Zelltek comenzó la investigación de biosimilares a partir de la tecnología de ADN recombinante en plataforma bacteriana (procariota) mediante sus spin-off Protech Pharma e Incubatech creadas en 2004.

El ingreso de Zelltek a Amega Biotech le otorgó a la firma el financiamiento que necesitaba para continuar los desarrollos en curso y crecer como empresa biotecnológica. Si bien la EPO le permitió a Zelltek alcanzar el éxito comercial a principios de los años 2000⁷⁰, la disponibilidad de recursos económicos seguía condicionando su expansión. En la búsqueda de un partner, el grupo Amega Biotech cumplía con las expectativas de la firma de instalar una planta productiva en Santa Fe y mantener el convenio con la UNL. La incorporación de Zelltek al grupo le facilitó el acceso al financiamiento y a los canales de comercialización, permitiéndole asimismo ampliar su infraestructura y sus capacidades científicas y tecnológicas mediante la interacción e investigación conjunta con Gema Biotech.

⁷⁰ Hasta el año 2002 Zelltek estaba comprometida por el ACE a la venta exclusiva a Cassará, luego empezó a vender además a otros laboratorios. El 90% se destinaba al exterior (Brasil principalmente y de otros países sin reconocimiento de patentes), el único laboratorio nacional era Cassará.

La organización en red que caracteriza a Amega Biotech permite comprender su decisión de incorporar a una firma incubada en la Universidad y fuertemente articulada con el ámbito científico. Amega Biotech supo aprovechar los beneficios que dicha articulación le otorgaban a Zelltek, capitalizando los conocimientos y capacidades científicas acumuladas por la firma para terminar de definir, junto a Gema Biotech, su estrategia comercial hacia las proteínas recombinantes biosimilares. El grupo se benefició asimismo por la incorporación de recursos humanos formados en Zelltek⁷¹. La formación de los profesionales técnicos es un resultado de la vinculación con la UNL, ya que la incorporación de becarios y las actividades docentes que los socios investigadores de Zelltek realizan en la Universidad les permiten captar recursos humanos, en muchos casos basados en una relación de confianza necesaria para preservar el conocimiento clave de la empresa.

Amega Biotech ha conformado una alianza estratégica entre sus empresas integrantes y la UNL que configura su estrategia global y caracteriza su modalidad de vinculación con la infraestructura científica y tecnológica. En este proceso la articulación de Zelltek con la UNL se ha reafirmado y profundizado. El vínculo de largo plazo entre la firma y la Universidad le otorga a Zelltek un rasgo diferenciador en comparación a otras spin-off universitarias, que nacen en el ámbito universitario pero que transcurrido cierto período emergen como firmas independientes. Zelltek por el contrario ha mantenido una constante interacción con el ámbito académico y científico en todas sus etapas de existencia, y en este sentido puede asemejarse a la concepción de “empresa híbrida” señalada por la literatura (Fransman, 2001). Según lo manifestado en las entrevistas, no solo el personal de la Universidad se incorpora a las líneas de trabajo de la empresa como en general suele suceder, sino que recientemente dos empleados de Zelltek comenzaron a trabajar con líneas de trabajo del LCC⁷². El trabajo conjunto entre dicha firma y la UNL dio lugar a tres innovaciones de proceso para las cuales Amega Biotech ha solicitado patentes a nombre de Zelltek en conjunto con la UNL: i) combinación de isoformas de EPO que tienen actividad neuroprotectora; ii) Interferón alfa hiperglicosilado; y iii) diseño de producción de antígenos

⁷¹ Varios becarios de investigación y estudiantes de doctorado que han realizado sus Tesis bajo la dirección de los investigadores Directores del LCC-UNL fueron incorporados como empleados a Zelltek y se desempeñan actualmente en diversos puestos (Gerente de Planta, Jefe Producción, Jefe de Control de Calidad, entre otros). Actualmente son 10 las personas a las que Amega Biotech les paga su formación de posgrado, principalmente orientada al área Aseguramiento de Calidad.

⁷² El número de investigadores y empleados de Zelltek y del LCC de la UNL ha crecido con el tiempo: en el año 2005 eran en total 50 personas, actualmente son 110. Considerando sólo a quienes se desempeñan en la UNL, 24 son investigadores de Zelltek y 16 del LCC y/o CONICET.

para vacunas en células vero⁷³ (Gutman y Petelski, 2010b). Otro ejemplo de la profundización de tales vinculaciones es la reciente conformación de un consorcio público-privado entre Zelltek y Gema Biotech, la UNL y el Parque Tecnológico Litoral Centro SAPEM del CONICET mediante el cual obtuvieron el Fondo Sectorial de Biotecnología del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva (FSBio 2010) para el desarrollo en forma conjunta de nuevas plataformas tecnológicas de alto peso molecular y servicios biotecnológicos para la salud humana⁷⁴ (Gutman y Petelski, 2009; Gutman y Lavarello, 2010b). Este proyecto contempla el desarrollo de los productos etanercept (indicado para el tratamiento de artritis reumatoidea y artritis psoriásica) y factor de coagulación trucado BDD-FVIII (indicada para la hemofilia A)⁷⁵. Entre los desarrollo en curso, Amega Biotech contaba hacia el 2010 con un porfolio de diez productos en etapa de I+D, tres en la fase de ensayos pre-clínicos y cinco en la fase regulatoria (Gutman y Petelski, 2010a).

Se observa entonces que las trayectorias tecnológicas seguidas por ambas empresas han mostrado ser diferentes. Biosidus ha concentrado sus esfuerzos en diversificar sus plataformas tecnológicas orientándose a los animales transgénicos, mientras que Amega Biotech se orientó a plataformas de mayor peso molecular dentro de la tecnología recombinante del cultivo celular. En este proceso, Amega Biotech ha logrado desarrollar e introducir al mercado una mayor cantidad de proteínas recombinantes como resume el Cuadro N° 4 a continuación. La reciente inscripción de Amega Biotech ante el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) para la comercialización directa de varios de sus productos con marca propia mediante las firmas Gema Biotech y PC-Gen (Gutman y Petelski, 2009) es también un indicativo del ritmo de crecimiento del grupo, que busca ampliar su estrategia comercial ingresando al mercado de productos finales.

⁷³ Las mismas fueron aprobadas vía PCT (Patent Cooperation Treaty) y están en proceso de fase nacional en 23 países (Europa, Estados Unidos y también en Argentina) (Gutman y Petelski, 2010b).

⁷⁴ El equipo de investigación está conformado por integrantes del LCC-UNL (1 Directora, 6 investigadores, 4 técnicos), de Gema Biotech (1 Director, 8 investigadores, 2 técnicos) y de Zelltek (1 Directora, 4 investigadores, 5 técnicos). El proyecto tiene como objetivo montar tres Unidades de Servicios: una Planta de Producción a escala piloto, un Laboratorio de Control de Calidad de Biofármacos y un Laboratorio de Control Viral de Bancos Celulares.

⁷⁵ En Europa y Estados Unidos la patente de BDD-FVIII caducó en 2010 y la patente de etanercept caduca en 2012.

Cuadro N° 4. Biosidus y Amega Biotech. Productos en el mercado

Producto	BIOSIDUS	AMEGA BIOTECH
eritropoyetina	x	x
filgrastim (G-CSF no glucosilado)	x	x
FSH		x
hormona paratiroidea		x
interferon alfa 2a	x	x
interferon alfa 2b	x	x
interferon beta 1a	x	x
interferón beta 1b		x
interleucina-2 (IL-2)		x
lenograstim (G-CSF glucosilado)	x	
molgramostim (GM-CSF)		x
pegaspargase		x
pegfilgrastim		x
peg-interferon alfa 2b		x
somatropina (hGH)	x	x

Fuente: entrevistas a las empresas e información de sus páginas web.

La evidencia sobre los desarrollos posteriores a los proyectos de innovación analizados y las trayectorias tecnológicas seguidas por las empresas muestra que en ambos casos las firmas han mantenido sus principales modalidades de vinculación con la infraestructura científica y tecnológica nacional, permitiendo identificar la existencia de ciertos “patrones de modalidad de vinculación”. El éxito alcanzado con estas primeras experiencias sustenta la decisión de replicar en los desarrollos siguientes los esquemas de vinculación iniciales, mostrando la importancia de la experiencia y los procesos de aprendizajes de las firmas para el diseño de sus trayectorias futuras como señalan los autores evolucionistas (Dosi, 1982; Nelson y Winter, 1982; Cohen y Levinthal, 1990; Lundvall, 1992; Johnson y Lundvall, 1994; Edquist, 1997). En el caso de Biosidus, los proyectos posteriores al del interferón muestran asimismo que la firma ha seguido un esquema de vinculación centralizador. El proyecto del Tambo Farmacéutico es un ejemplo en el cual la coordinación del mismo en conjunto con instituciones de investigación públicas no ha sido exitosa y Biosidus optó por llevarlo adelante internamente. La firma decide participar junto a otras instituciones sólo cuando no logra acordar la centralización de la dirección y la toma de las decisiones técnicas (proyecto Terapias Génicas y Genoma Blanco). Amega Biotech, como previamente se mencionó, ha mantenido el carácter de empresa incubada de Zelltek y la alianza estratégica con la UNL como pilar fundamental de su estrategia de I+D, no solo en la interacción de dicha firma con la Universidad sino también con Gema Biotech. El esquema de vinculación organizado en

red seguido por Amega Biotech ha implicado una modificación en la forma de organizar el proceso innovador de Zelltek al incorporar nuevos actores, pero ha mostrado una mayor flexibilidad para su coordinación permitiendo avanzar en nuevos proyectos de innovación y traduciéndose en sinergias positivas para los actores públicos y privados al ampliar las potencialidades que de modo individual cada empresa tenía previamente.

Con respecto a la organización del proceso innovador, ambas firmas han seguido una estrategia innovativa basada en innovaciones de proceso para moléculas conocidas (biosimilares), lo cual les ha permitido mitigar gran parte del riesgo e incertidumbre que implica la I+D de moléculas innovadoras (Pisano, 2006) en un contexto como el de Argentina en el cual el Sistema Nacional de Innovación se caracteriza por un escaso desarrollo de los capitales de riesgo (Gutman y Lavarello, 2011). No obstante, los diferentes esquemas de vinculación seguidos por las firmas para alcanzar dichas innovaciones han dado lugar a diferencias en la organización de los recursos y apropiación de los resultados del proceso innovador. El esquema de vinculación centralizador de Biosidus requiere que la firma/grupo adelante el dinero para contratar a los recursos humanos, asesores científicos y servicios externos que necesita para llevar adelante el desarrollo, lo cual implica asumir completamente el riesgo, pero al mismo tiempo permite potencialmente capturar la ganancia plena cuando el proyecto resulta comercialmente exitoso. La política activa de patentamiento de Biosidus también es un indicativo de la lógica centralizada con la cual opera esta empresa. Amega Biotech, por el contrario, al seguir un esquema de vinculación organizado en red se ve beneficiada por el hecho de compartir recursos y co-financiar los desarrollos llevados adelante en conjunto con la UNL, lo cual se traduce en una erogación menor antes y durante el desarrollo del proyecto, pero a costa de compartir luego las ganancias del mismo (pago de regalías por ventas o el patentamiento compartido entre Zelltek y la UNL), y en este sentido se diferencia con el modelo seguido por Biosidus⁷⁶.

La vinculación entre Amega Biotech y la UNL está fuertemente basada en una relación de confianza de largo plazo, dada la fuerte inserción universitaria que Zelltek mantiene desde sus orígenes. En este caso, los investigadores de la empresa y del LCC de la UNL, así como también los estudiantes y becarios, encuentran un espacio para plantear sus problemas de investigación, y los Directivos de Amega Biotech han manifestado que los mismos

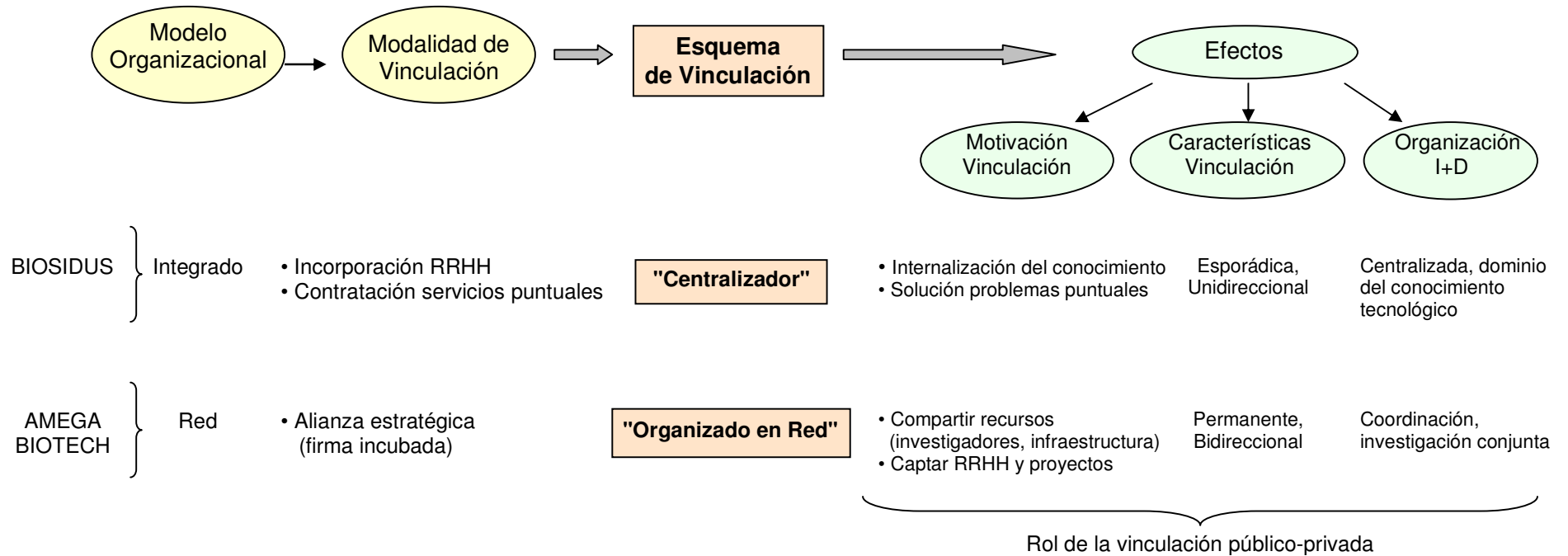
⁷⁶ Si bien la apropiación de los resultados de la innovación no es un tema desarrollado en la presente investigación, cabe aclarar que la organización en red de Amega Biotech no elimina la existencia de jerarquías entre los actores, existiendo asimetrías en el reparto de las ganancias de la innovación.

constituyen una valiosa fuente de ideas para desarrollos futuros que les permiten preseleccionar proyectos de I+D a desarrollar y lograr un mayor compromiso del equipo de trabajo. Biosidus, en tanto, si bien recibe propuestas de proyectos de centros de investigación, al seguir una estrategia fuertemente basada en la centralización de las decisiones del proceso innovador otorga a sus investigadores un margen menor para investigar más allá de las líneas de investigación de la firma, limitando sus iniciativas personales. Teniendo en cuenta que la biotecnología se basa fuertemente en la ciencia y que los investigadores provienen del ámbito científico, por lo que suelen tener diferentes objetivos personales, normas culturales y prácticas distintas a las de las empresas (Pisano, 2006), la forma de organizar el proceso innovador seguida por Biosidus pudo haber motivado el alejamiento de varios de sus investigadores que buscaron desarrollar sus proyectos de investigación en otras empresas⁷⁷, como fue el caso de Zelltek.

En el Esquema N° 2 a continuación se estiliza la evidencia analizada y se especifica, para cada esquema de vinculación, sus principales dimensiones analíticas a fin de caracterizar las principales diferencias en los casos analizados e ilustrar el rol de la vinculación público-privada en ambas experiencias.

⁷⁷ Como muestran Gutman y Lavarello (2010a), Biosidus ha participado de modo directo o indirecto en la conformación de varias empresas biotecnológicas especializadas en el país. Investigadores de Biosidus forman Genargen, que junto con Laboratorios Pablo Cassará crean en el año 1995 la empresa PC-GEN. Posteriormente, PC-GEN funda en asociación con la empresa farmacéutica alemana Rhein Inmuno BV la empresa Rhein Americana, la cual finalmente es adquirida por Aventis Pharma. PC-GEN colaboró en la fundación de Zelltek, y como spin-off de la misma se crean en el 2004 las empresas Incubatech y Protech Pharma; pasando estas últimas cuatro empresas a formar parte del grupo Amega Biotech partir de 2005. Dos socios de PC-GEN forman Immunotech para la producción de vacunas. En el 2008, investigadores originarios de Genargen junto a otros socios forman la empresa de I+D PharmaAdn.

Esquema N° 2. Caracterización de los Esquemas de Vinculación y sus principales efectos sobre el proceso de innovación



Fuente: elaboración propia.

En síntesis, el éxito de ambas experiencias explica que las firmas hayan optado por replicar en líneas generales los esquemas de vinculación con las instituciones de ciencia y técnica local empleados en los desarrollos iniciales. La evidencia muestra que las trayectorias seguidas hasta el momento por ambas empresas son distintas y si bien es muy pronto aún para evaluar los efectos que los diferentes esquemas de vinculación puedan llegar a tener a largo plazo, los mismos permiten comprender ciertos aspectos diferenciales de los casos considerados.

Biosidus es la primera empresa biotecnológica del país y su incursión temprana en el campo de la biotecnología hacia 1980, sustentada en gran parte por las ventajas de pertenecer al grupo Sidus, le ha permitido recorrer una larga trayectoria y acumular capacidades tecnológicas, organizacionales, regulatorias y comerciales que representaron un importante proceso de aprendizaje en su estrategia hacia los biosimilares. La firma ha diversificado sus plataformas tecnológicas hacia la clonación de animales alcanzando desarrollos innovadores que a partir de una activa estrategia de difusión en revistas especializadas y en la prensa le han otorgado una amplia visibilidad en el mercado. Estos aspectos explican que sea considerada como una de las empresas líderes en biotecnología en Argentina y, en este sentido, continúa capitalizando las ventajas de “llegar primero” como empresa biotecnológica al mercado local y regional. El perfil biotecnológico de Biosidus se acentúa con la decisión tomada por sus socios en diciembre de 2010 de separarse del grupo Sidus buscando diferenciarse de las actividades farmacéuticas tradicionales, lo cual plantea un escenario de mayor profundización de su estrategia de posicionamiento en biosimilares producidos a partir de técnicas recombinantes.

Amega Biotech, en tanto, es un grupo biotecnológico de reciente conformación, pero agrupa a empresas especializadas en biotecnología que si bien surgieron varios años después de Biosidus (durante la década de los '90), cuentan con importantes capacidades que el grupo supo internalizar y potenciar a partir de un importante proceso de reorganización empresarial y fuertes inversiones en capital productivo. El núcleo articulador de la red es el capital financiero, las empresas integrantes no son independientes en su conformación accionaria sino que pertenecen (total o mayoritariamente) al mismo holding financiero, y en este sentido la alianza conformada entre las mismas y con la UNL adquiere un carácter fuertemente marcado, formal y de

largo plazo. El esquema de vinculación organizado en red de Amega Biotech le ha permitido acumular conocimientos sobre el modo de interactuar y vincularse con el sector público, transformándose en un importante activo complementario para el grupo que se tradujo en sinergias positivas para los actores públicos y privados. Este ámbito de interacción y cooperación ha impulsado proyectos de investigación más ambiciosos tecnológicamente, permitiéndole a Amega Biotech crecer y posicionarse rápidamente en el mercado biotecnológico nacional y registrar un fuerte dinamismo exportador.

VI- Conclusiones

Esta investigación ha tenido como objeto analizar el rol de la vinculación público-privada sobre el proceso innovador de las firmas, a partir del análisis de diferentes esquemas de vinculación de empresas biotecnológicas. El carácter fuertemente intensivo en conocimientos científicos de la biotecnología torna relevante a esta área de conocimiento para llevar adelante el análisis ya que las empresas biotecnológicas se vinculan activamente con universidades y centros públicos de investigación, siendo ampliamente documentada por la literatura la importancia de tales interacciones para la innovación y la generación de capacidades de las firmas como ha sido discutido a lo largo de la Tesis. Pero al mismo tiempo, la evidencia empírica recogida por la literatura muestra que son diversas las modalidades de vinculación empleadas, abriendo el interrogante acerca de los efectos diferenciados de las mismas sobre el proceso de innovación.

El marco teórico que ha guiado la investigación es el propuesto por autores neo-schumpeterianos y evolucionistas como Dosi, Nelson, Winter, Cohen, Levinthal y Freeman, entre otros, que superando limitaciones de otros enfoques teóricos (más formales pero con un alcance limitado) conciben a la innovación como un proceso sistémico, y a partir de una mirada histórica estudian los diferentes paradigmas tecnológicos identificando distintos patrones sectoriales de progreso técnico (véase apartado II.2). Este marco teórico ha resultado adecuado para conducir la investigación, ya que al incorporar al análisis diversos canales de interacción entre los agentes, resaltar su interdependencia y considerar la influencia de distintos factores (económicos, institucionales, organizacionales, sociales, políticos) ha permitido captar la incidencia de

los diferentes esquemas de vinculación sobre el proceso innovador y evaluar el rol de la vinculación público-privada.

Los estudios de caso seleccionados permiten identificar las estrategias de dos empresas líderes del mercado nacional que ilustran las tendencias generales de esta industria en Argentina. La producción local biotecnológica se orienta básicamente a los biosimilares a partir de procesos de copia o imitación de moléculas/proteínas innovadoras desarrolladas y patentadas por las grandes empresas biotecnológicas y farmacéuticas en los países centrales (algunas con patentes vencidas). Los mercados internacionales con regulaciones flexibles son los principales destinos de venta de los productos biotecnológicos argentinos.

Los estudios de caso seleccionados, analizados e interpretados a partir de una metodología de investigación cualitativa en base al marco teórico adoptado, han permitido verificar las hipótesis y responder a los interrogantes planteados en esta investigación: *¿Cómo se relacionan las modalidades de vinculación de las empresas con la infraestructura de Ciencia y Técnica local con su forma de organización empresarial? ¿Inciden estos rasgos (organización empresarial y modalidades de articulación) en la organización y los resultados del proceso innovativo?*

Los resultados del análisis muestran que las modalidades de vinculación que emplean las firmas biotecnológicas difieren y responden a las señaladas en la literatura. Si bien se observa que las firmas se vinculan a partir de diversos canales, que incluso pueden variar entre distintos proyectos de una misma empresa, la importancia relativa que adquieren los mismos permite identificar ciertos “*patrones de modalidad de vinculación*” seguidos por las empresas en sus trayectorias, de acuerdo a sus modelos de organización empresarial.

Se encuentra que diferentes *modelos organizacionales*, tipificados en base al nivel de integración y configuración de la cadena de valor de las firmas, se asocian a diferentes modalidades de vinculación (hipótesis 1), dando lugar a distintos *esquemas de vinculación* público-privada. Las características del “*modelo organizacional integrado*” seguido por Biosidus se traducen en un esquema de vinculación que se ha definido como “*centralizador*”, mientras que el “*modelo organizacional en red*” del grupo Amega Biotech

predomina sobre la estrategia de vinculación, la cual se mantiene del mismo modo siguiendo un esquema *“organizado en red”*.

Ambos esquemas de vinculación han mostrado ser exitosos, pero a partir de diferentes senderos evolutivos de las firmas. La incidencia de dichos esquemas se manifiesta de diversas maneras, y es posible identificar tres dimensiones analíticas que caracterizan las principales diferencias en los casos analizados. Las mismas vienen dadas por las motivaciones de las firmas para vincularse, las características que asume la vinculación y la organización del proceso de innovación. El esquema de vinculación centralizador que caracteriza a Biosidus está impulsado principalmente por la búsqueda de internalizar los conocimientos tecnológicos, y se materializa a partir de interacciones esporádicas que no resignan la posibilidad de mantener el control total del proceso. Por el contrario, el esquema de vinculación organizado en red del grupo Amega Biotech se orienta principalmente a compartir recursos (investigadores, infraestructura) y tiene lugar mediante una relación permanente de coordinación e investigación conjunta entre los agentes públicos y privados. Por las características que adopta el esquema de vinculación organizado en red, el uso de las fuentes externas de conocimiento resulta mayor al evidenciado por el esquema centralizador, articulándose de manera integrada a las fuentes internas. Esta evidencia permite verificar la hipótesis 2 sobre el uso diferenciado de fuentes internas y externas de conocimiento y sus distintos efectos sobre el proceso de innovación según los modelos de organización empresarial de las firmas.

Asimismo, el análisis de los casos ha permitido identificar efectos diferenciados sobre los senderos de aprendizaje y las estrategias empresariales según el esquema de vinculación. Las sinergias evidenciadas entre los diferentes proyectos de cada una de las empresas ilustran la importancia de los procesos de aprendizajes y la experiencia transitada para la acumulación de conocimientos como señalan diversos autores evolucionistas. Sin embargo, los distintos esquemas de vinculación impactaron de distinto modo sobre las trayectorias de las empresas. El esquema centralizador seguido por Biosidus se caracteriza por mostrar un flujo unidireccional del conocimiento, e implica una menor frecuencia y duración de la interacción entre los agentes públicos y privados. El mismo ha llevado a Biosidus a orientarse a aquellos proyectos en los cuales ha podido mantener el control total del proceso. Por el contrario, la organización en red que caracteriza al esquema de vinculación de Amega Biotech se basa en una relación de

largo plazo en la cual el flujo de conocimientos es bidireccional, otorgando a la vinculación una mayor flexibilidad para coordinar distintos actores y avanzar en nuevos proyectos de I+D, y en este sentido, muestra un mayor potencial de creación y difusión de conocimientos coincidiendo con la evidencia previa sobre este tipo de vinculaciones. Dicho esquema de vinculación le ha permitido a Amega Biotech acumular no solo conocimientos tecnológicos sino también organizacionales sobre el modo de interactuar y vincularse con el sector público, permitiéndole superar las limitaciones que suelen identificarse en la literatura sobre los intereses contrapuestos entre la academia y la industria, lo cual se ha transformado en un importante activo estratégico para el grupo.

De este modo, la situación actual que caracteriza a las empresas surge como resultado de las trayectorias tecnológicas y estrategias empresariales que cada una de ellas ha adoptado para adaptarse a las condiciones y aprovechar las oportunidades de un Sistema Nacional de Innovación (SNI) aun en conformación, en cuyos senderos evolutivos han incidido los diferentes esquemas de vinculación público-privada. La infraestructura pública de Ciencia y Tecnología existente en el país ha permitido la difusión del paradigma de la biotecnología, mientras que el contexto regulatorio caracterizado por la inexistencia de una Ley de Patentes hasta mediados de la década del '90 posibilitó el surgimiento y consolidación de las empresas biotecnológicas nacionales. La llegada temprana al mercado local de Biosidus fue posible por su pertenencia al grupo Sidus, cuya trayectoria en la industria farmacéutica le permitió captar y aprovechar rápidamente las oportunidades de mercado que se estaban abriendo para insertarse en nuevos segmentos como el biotecnológico y le otorgó el financiamiento necesario para incursionar en sus primeros desarrollos. Esta estrategia le permitió valorizar las experiencias acumuladas, y tuvo lugar en respuesta a las condiciones del contexto nacional en el cual, a diferencia de lo que se observa en los países centrales, los mercados de capitales privados y mercados de riesgos (*venture capital*) están ausentes. A partir de tales experiencias, la firma pudo desarrollar activos estratégicos (conocimientos científicos-tecnológicos, organizacionales y regulatorios; posicionamiento de sus productos en el mercado) que continuó capitalizando. Pero al mismo tiempo, su carácter de firma integrada condicionó las modalidades que la firma eligió para vincularse con el sector público, definiendo el esquema de vinculación que luego incidió en su trayectoria futura. La importancia de las restricciones financieras como barreras a la entrada y crecimiento de las firmas también se observa en el caso de Zelltek, que logró consolidarse como

empresa biotecnológica recién después acceder al financiamiento otorgado por Amega Biotech. Este grupo llega más tarde al mercado argentino, pero capitaliza conocimientos y capacidades de las empresas que adquiere articulándolas a partir del holding financiero. Amega Biotech mantiene el carácter de “empresa híbrida” de Zelltek, estableciendo una alianza estratégica con la Universidad Nacional del Litoral a partir de la cual define su esquema de vinculación.

Resumiendo, los casos analizados muestran que las trayectorias seguidas por ambas empresas son distintas. Es temprano aún para evaluar cual esquema de vinculación es más favorable para avanzar en el sendero hacia la I+D de moléculas más complejas o productos innovadores. El mayor dinamismo evidenciado por el grupo Amega Biotech ilustra las ventajas de la vinculación público-privada y la interacción entre fuentes internas y externas de conocimientos, y en este sentido, centralizar las decisiones y conocimientos en una sola empresa podría eventualmente implicar mayores plazos para recorrer dicha trayectoria. Coexisten tanto a nivel nacional como internacional formas de organización empresarial integrada con formas de organización en red, planteando el interrogante para futuras investigaciones sobre si éste es un rasgo característico de las industrias basadas en conocimientos o si en el futuro las firmas van a converger hacia una forma de organización empresarial predominante entre las consideradas u otras posibles. Asimismo, investigaciones futuras son necesarias para evaluar si los efectos encontrados sobre el proceso de innovación de las distintas modalidades de vinculación y de organización empresarial se observan exclusivamente en el campo de la biotecnología o pueden extenderse a otros campos de conocimiento.

Los resultados de la investigación permiten enriquecer las evidencias disponibles al aportar elementos de diagnóstico para una mayor comprensión del rol de la vinculación público-privada sobre el proceso innovador en biotecnología, y se espera que los mismos sirvan de base para futuras investigaciones que puedan aportar al diseño de políticas tecnológicas y de innovación. El desarrollo de la industria biotecnológica en Argentina – dado tanto por la transición de las firmas existentes hacia proyectos de I+D orientados a moléculas innovadoras como por el surgimiento de nuevas firmas biotecnológicas – está condicionado por el SNI, en el cual las universidades y centros públicos de investigación juegan un rol central. En este sentido, si bien no ha sido el propósito de la presente Tesis, las evidencias analizadas permiten señalar que un objetivo importante de política pública

en este sector debiera contemplar el fortalecimiento del SNI tomando en cuenta las características del paradigma de la biotecnología. El Estado debería adoptar un rol activo en la articulación de empresas e instituciones de investigación públicas impulsando modalidades de vinculación que impliquen un flujo bidireccional del conocimiento y un mayor involucramiento y compromiso de los actores participantes, creando mecanismos que permitan distribuir riesgos y enfrentar los principales desafíos que enfrentan las empresas de esta industria dados por las necesidades de financiamiento, los contextos regulatorios y la inserción en los mercados internacionales.

Referencias bibliográficas

- Aguiar, D. (2011), "Análisis de los procesos socio técnicos de construcción de tecnologías intensivas en conocimiento en la Argentina: un abordaje desde la sociología de la tecnología sobre una empresa de biotecnología en el sector salud: el caso de Bio Sidus S. A., 1975 - 2005". Tesis de Doctorado. FLACSO. Sede Académica Argentina, Buenos Aires.
- Arocena, R. and Sutz, J. (2001), "Changing knowledge production and Latin American universities". *Research Policy*, 30(8), pp. 1221-34.
- Arora, A. and Gambardella, A. (1990), "Complementarity and external linkages: the strategies of the large firms in biotechnology". *The Journal of Industrial Economics*, 38(4), pp. 361-79.
- Arza, V. (2010), "Firms' linkages with universities and public research institutes in Argentina: modes of interactions and their knowledge value". Conference "Technical Change: History, Economics and Policy. A Conference in Honour of &ick von Tunzelmann", Marzo 2010.
- Bercovich, N. y Katz, J. (1990), "Biotecnología y economía política. Estudios del caso argentino". Buenos Aires. Centro Editor de América Latina.
- Biotecsur (2005), "Inventario diagnóstico de las biotecnologías en MERCOSUR y comparación con la Unión Europea". BIOTECH ALA-2005-017-350-C2.
- Bisang, R.; Gutman, G.; Lavarello, P.; Sztulwark, S. y Díaz, A. (compiladores) (2006), "Biotecnología y desarrollo. Un modelo para armar en la economía argentina". Buenos Aires, Ed. Prometeo y UNGS.
- Brennenraedts, R.; Bekkers, R. and Verspagen, B. (2006), "The different channels of university-industry knowledge transfer: Empirical evidence from biomedical engineering". Eindhoven, Eindhoven Centre for Innovation Studies, The Netherlands.
- Breschi, S. and Malerba, F. (1997), "Sectoral innovation systems", Edquist, C. (ed.): *Systems of Innovation: Technologies, Institutions and Organizations*, Pinter Publishers, London, 1997, pp. 130-56.
- CEP, Centro de Estudios para la Producción (2008), "La industria farmacéutica en Argentina: "Goza de Buena Salud". Ministerio de Industria.
- Cimoli, M.; Calza, E.; Laplane, A.; Martínez, J. y Rovira, S. (2010), "Espacios iberoamericanos: vínculos entre universidades y empresas para el desarrollo

- tecnológico", CEPAL, Vigésima Cumbre Iberoamericana de Jefes de Estado y de Gobierno, Mar del Plata 3 y 4 de diciembre de 2010.
- Cohen, W. M. and Levinthal, D. A. (1990), "Absorptive capacity: a new perspective on learning and innovation", *Administrative Science Quarterly*, 35(1).
- Cohen, W. M.; Nelson, R. R. and Walsh, J. P. (2002), "Links and impacts: the influence of public research on industrial R&D", *Management Science*, 48(1), pp. 1-23.
- Coriat, B.; Orsi, F. and Weinstein, O. (2003), "Does biotech reflect a new science-based innovation regime?" *Industry & Innovation*, 10(3), pp. 231-53.
- D'Este, P. and Patel, P. (2007), "University-industry linkages in the UK: What are the factors underlying the variety of interactions with industry?" *Research Policy*, 36(9), pp. 1295-313.
- Dasgupta, P. and David, P. A. (1994), "Towards a new economy of science". *Research Policy*, 23(5), pp. 487–521.
- Desai, J. (2009), "Bridges that Indian Biosimilar Makers must cross to prosper in International Markets". *GEN*, Aug 7, EGA.
- Díaz, A. y Codner, D. (2009), "Industria farmacéutica y biotecnología y acceso al conocimiento: un desafío para Argentina". Proyecto Access to Knowledge (A2K) The Information Society Project at Yale Law School.
- Doloreux, D. and Parto, S. (2004), "Regional innovation systems: A critical review". Maastricht, MERIT.
- Dosi, G. (1982), "Technological paradigms and technological trajectories: A suggested interpretation of the determinants and directions of technical change". *Research Policy*, 11(3), pp. 147-62.
- Edquist, C. (1997), "Systems of innovation: technologies, institutions, and organizations". Routledge, 1997.
- EGA, European Generics Medicines Association. www.egagenerics.com.
- Ernst & Young. (2009), "Beyond borders. Global biotechnology report 2009".
- Etzkowitz, H. and Carvalho de Mello, J. M. (2004), "The rise of a triple helix culture: Innovation in Brazilian economic and social development". *International Journal of Technology Management and Sustainable Development*, 2(3), pp. 159-71.
- Etzkowitz, H.; De Mello, J. M. C. and Almeida, M. (2005), "Towards "meta-innovation" in Brazil: The evolution of the incubator and the emergence of a triple helix". *Research Policy*, 34(4), pp. 411-24.

- Etzkowitz, H. and Leydesdorff, L. (2000), "The dynamics of innovation: from National Systems and "Mode 2" to a Triple Helix of university–industry–government relations". *Research Policy*, 29(2), pp. 109-23.
- Etzkowitz, H.; Webster, A.; Gebhardt, C. and Terra, B. R. C. (2000), "The future of the university and the university of the future: evolution of ivory tower to entrepreneurial paradigm". *Research Policy*, 29(2), pp. 313-30.
- Fassio, A.; Pascual, L. y Suarez, F. (2004), "Introducción a la Metodología de la Investigación. Aplicada al saber administrativo y al análisis organizacional". Ediciones Macchi.
- Fransman, M. (2001), "Designing Dolly: interactions between economics, technology and science and the evolution of hybrid institutions". *Research Policy*, 30(2), pp. 263-73.
- Freeman, C. (1982), "Technological infraestructure and international competitiveness". Borrador presentado ante el grupo ad-hoc de trabajo en ciencia, tecnología y competitividad de la OCDE, agosto 1982, mimeo.
- _____. (1987), "Technology policy and economic performance: lessons from Japan". Pinter London, 1987.
- _____. (1994), "The economics of technical change". *Cambridge Journal of Economics*, 18(5), pp. 463.
- _____. (1995), "The national system of innovation in historical perspective". *Cambridge Journal of Economics*, 19(1), pp. 5-24.
- George, G.; Zahra, S. A. and Wood, D. R. (2002), "The effects of business-university alliances on innovative output and financial performance: a study of publicly traded biotechnology companies". *Journal of Business Venturing*, 17(6), pp. 577-609.
- Giuliani, E. and Arza, V. (2009), "What drives the formation of 'valuable' university-industry linkages? Insights from the wine industry". *Research Policy*, 38(6), pp. 906-21.
- Gottschalk, L. (1968), "Understanding history: A primer of method." New Knopf.
- Gutman, G. (2010), "Hacia una tipología de empresas biotecnológicas en Argentina". Documentos de Trabajo N° 1, CEUR-CONICET, <http://www.ceur-conicet.gov.ar/imagenes/dto1tipologiaempresas.pdf>.
- Gutman, G. y Lavarello, P. (2010a), "Desarrollo reciente de la Moderna Biotecnología en el sector de Salud Humana". Documentos de Trabajo N° 3, CEUR-CONICET, <http://www.ceur-conicet.gov.ar/imagenes/MBenSHDocumento2.pdf>.
- _____. (2010b), "Desarrollos biotecnológicos en la industria farmacéutica en Argentina: modelo organizacional y estrategias empresariales". Segundo Congreso Anual

- AEDA "Lineamientos para un cambio estructural de la economía argentina. Desafíos del bicentenario", 20 y 21 de septiembre 2010.
- _____. (2011), "Formas de organización de las empresas biotecnológicas en el sector farmacéutico argentino". *Desarrollo Económico*, vol. 51, N° 201 (abril-junio 2011).
- Gutman, G. y Petelski, N. (2009), "La moderna biotecnología en Argentina. Síntesis del diagnóstico. Propuestas de lineamientos de políticas". *Asistencia Técnica para la Planificación Estratégica Sectorial: Biotecnología*. Secretaría de Política Económica, Ministerio de Economía y Finanzas, Buenos Aires, mimeo.
- _____. (2010a), "Amega Biotech. Desarrollo de biosimilares a partir de una organización empresarial en red". Apéndice en Gutman, G. y Lavarello, P. (2010), "Desarrollo Reciente De La Moderna Biotecnología en el sector de salud humana". *Documentos de Trabajo N° 3, CEUR-CONICET*, <http://www.ceur-conicet.gov.ar/imagenes/MBenSHDocumento2.pdf>.
- _____. (2010b), "Biosidus. El caso de una empresa biotecnológica pionera en América Latina en la producción de biosimilares". Apéndice en Gutman, G. y Lavarello, P. (2010), "Desarrollo reciente de la moderna biotecnología en el sector de salud humana". *Documentos de Trabajo N° 3, CEUR-CONICET*, <http://www.ceur-conicet.gov.ar/imagenes/MBenSHDocumento2.pdf>.
- Guzmán, A. (2011), "Sistema de innovación y propiedad intelectual en la industria farmacéutica", en K. Shadlen, A. Guzmán, S. Guennif & L. Narayanan (coords.) "Intellectual property, Pharmaceuticals and Public Health. Access to drugs in developing countries", Cheltenham, Edgar Elgar.
- Hoeser, U. y Versino, M. (2006), "A diez años del inicio de la incubación de "empresas de base tecnológica" en Argentina: balance de la evolución del fenómeno y análisis de experiencias recientes". *Redes, Universidad Nacional de Quilmes*, 12(024), pp. 15-41.
- Johnson, B. H. y Lundvall, B. Å. (1994), "Sistemas nacionales de innovación y aprendizaje institucional". *Comercio exterior*, 44(8), pp. 695-704.
- Jong, S. (2008), "Academic organizations and new industrial fields: Berkeley and Stanford after the rise of biotechnology". *Research Policy*, 37(8), pp. 1267-82.
- Lall, S. (1992), "Technological capabilities and industrialization". *World Development*, 20(2), pp. 165-86.
- List, F. (1841), "Das nationale System der politischen Oekonomie". Basilea, Kyklos-Verlag, 1841/1959.

- Lundvall, B. A. (1992), "National systems of innovation. Towards a theory of innovations and interactive learning". London, Pinter, 1992.
- _____. (2009), "Sistemas nacionales de innovación: hacia una teoría de la innovación y el aprendizaje por interacción". UNSAM EDITA de Universidad Nacional de Gral. San Martín.
- Malerba, F. and Orsenigo, L. (1995), "Schumpeterian patterns of innovation". *Cambridge Journal of Economics*, 19(1), pp. 47-65.
- _____. (1997), "Technological regimes and sectoral patterns of innovative activities". *Industrial and Corporate Change*, 6(1), pp. 83.
- Meyer-Krahmer, F. and Schmoch, U. (1998), "Science-based technologies: university-industry interactions in four fields". *Research Policy*, 27(8), pp. 835-51.
- Nelson, R. R. (1993), *National innovation systems: a comparative analysis*. Oxford University Press, USA, 1993.
- _____. (2004), "The market economy, and the scientific commons". *Research Policy*, 33(3), pp. 455-71.
- Nelson, R. R. and Winter, S. G. (1982), "An evolutionary theory of economic change". Belknap press of Harvard University Press: Cambridge, MA, 1982.
- Nonaka, I. and Takeuchi, H. (1995), "The knowledge-creating company: How Japanese companies create the dynamics of innovation". Oxford University Press, USA, 1995.
- Nonaka, I. and Von Krogh, G. (2009), "Perspective Tacit Knowledge and Knowledge Conversion: Controversy and Advancement in Organizational Knowledge Creation Theory". *Organization Science*, 20(3), pp. 635-52.
- OCDE. (2005), "A Framework for Biotechnology Statistics". Paris, OCDE.
- OMS. (1982), "La terapéutica con interferón. Informe de un grupo de científicos de la OMS". Serie informes técnicos, N° 676, OMS, Ginebra.
- Owen-Smith, J. and Powell, W. (2003), "The expanding role of university patenting in the life sciences: assessing the importance of experience and connectivity". *Research Policy*, 32(9), pp. 1695-711.
- Owen-Smith, J.; Riccaboni, M.; Pammolli, F. and Powell, W. W. (2002), "A comparison of US and European university-industry relations in the life sciences". *Management Science*, pp. 24-43.
- Pavitt, K. (1984), "Sectoral patterns of technical change: towards a taxonomy and a theory". *Research Policy*, 13(6), pp. 343-73.

- Pisano, G. P. (2006), "Science business: the promise, the reality, and the future of biotech". Harvard Business Press, 2006.
- Pollack, A. (2012), "F.D.A. Approves New Anemia Drug". New York Times, Published: March 27, 2012.
- Powell, W. W.; Koput, K. W. and Smith-Doerr, L. (1996), "Interorganizational collaboration and the locus of innovation: Networks of learning in biotechnology". *Administrative Science Quarterly*, 41(1).
- Rosenberg, N. (1974), "Science, invention and economic growth". *The Economic Journal*, 84 (333), pp. 90-108.
- Rosenthal, R. (1996), "Experimenter effects in behavioral research". New York: Appleton-Century-Crofts.
- Sábato, J. and Botana, N. (1968), "La ciencia y la tecnología en el desarrollo futuro de América Latina" en *Revista de la Integración*, N° 3 (noviembre), Buenos Aires [reproducido en HERRERA, A. (ed.) (1970): *América Latina: Ciencia y tecnología en el desarrollo de la sociedad*, Editorial Universitaria, Santiago de Chile]. Instituto de estudios peruanos, 1968.
- Schartinger, D.; Rammer, C.; Fischer, M. M. and Fröhlich, J. (2002), "Knowledge interactions between universities and industry in Austria: sectoral patterns and determinants". *Research Policy*, 31(3), pp. 303-28.
- Schmookler, J. (1962), "Economic sources of inventive activity". *The Journal of Economic History*, 22(01), pp. 1-20.
- Shavelson, R. and Townes, L. (2002), "Scientific research in education". Washington, DC: National Academy Press.
- Slaughter, S. and Leslie, L. L. (1997), "Academic Capitalism: Politics, Policies, and the Entrepreneurial University". The Johns Hopkins University Press., 1997.
- Stokes, D. E. (1994), "Completing the Bush Model: Pasteur's Quadrant". Centre for Science, Policy and Outcomes. Retrieved October, 9, pp. 2002.
- Sudman, S. and Bradburn, N. (1982), "Asking questions: a practical guide to questionnaire design". San Francisco: Jossey-Bass.
- Sutz, J. (2000), "The university-industry-government relations in Latin America". *Research Policy*, 29, pp. 279-90.
- UNL, SVTyDP. (2010), "Zelltek, la Pionera. Con raíces científico-tecnológicas". Entrevista realizada al Dr. Ricardo Kratje, la Dra. Marina Etcheverrigaray y el Ing. Carlos Dupetit en 2009 (publicada en febrero de 2010). Universidad Nacional del Litoral,

- Secretaría de Vinculación Tecnológica y Desarrollo Productivo. Documento extraído de: <http://www.unl.edu.ar/emprendedores/>.
- Van Beuzekom, B. and Arundel, A. (2006), "OECD Biotechnology statistics-2006". OECD, 2006.
- Winter, S. G. (1984), "Schumpeterian competition in alternative technological regimes". *Journal of Economic Behavior & Organization*, 5(3-4), pp. 287-320.
- Yin, R. (1981a), "The case study as a serious research strategy". *Knowledge: Creation, Diffusion, Utilization*, 3, pp. 97-114.
- _____. (1981b), "The case study crisis: Some answers". *Administrative Science Quarterly*, 26, pp. 58-65.
- _____. (2003), "Case study research: design and methods". Third edition: *Applied Social Research Methods Series, Volume 5*, SAGE Publications, 2003.
- Yoguel, G. (2000), "Economía de la Tecnología y la Innovación". Universidad Virtual de Quilmes.
- Zika, E.; Papatryfon, I.; Wolf, O.; Gómez-Barbero, M.; Stein, A. J. and Bock, A. K. (2007), "Consequences, opportunities and challenges of modern biotechnology for Europe". JRC Reference Reports, European Commission. Luxembourg: Institute for Prospective Technological Studies.

Índice de Cuadros

Cuadro N° 1. Modalidades de Vinculación: factores que caracterizan su complejidad	15
Cuadro N° 2. Argentina. Empresas biotecnológicas según tipología y fecha de fundación	30
Cuadro N° 3. Biosidus y Amega Biotech: comparación entre los proyectos analizados	60
Cuadro N° 4. Biosidus y Amega Biotech. Productos en el mercado.....	67
Cuadro N° 5. Argentina. Centros públicos de investigación y desarrollo en biotecnología en salud humana	88

Índice de Esquemas

Esquema N° 1. Amega Biotech: Cadena de valor de biosimilares	40
Esquema N° 2. Caracterización de los Esquemas de Vinculación y sus principales efectos sobre el proceso de innovación	70
Esquema N° 3. Zelltek: etapas del proceso de investigación y desarrollo de la EPO.....	108

Anexos

Anexo 1. Listado de empresas biotecnológicas en salud humana en Argentina.

Principales líneas productivas.

Empresa	Año de fundación	Tipología	Productos
Aventis Pharma (SANOFI)	1996	ETN	Proteínas recombinantes, productos farmacéuticos (oncología, diabetes, cardiovascular), vacunas.
Biocientífica SA	1983	EEB	Reactivos para el diagnóstico in vitro de enfermedades humanas.
Biosidus SA	1983	EEB	Proteínas recombinantes, probiótico intestinal, clonación animal.
Cellprep SA	2001	NEB	Células dendríticas para vacunación anti-tumoral, condrocitos para el implante autólogo de cartílago, células limfocíticas para la reparación autóloga de lesiones corneales, fibroblastos para cirugía plástica, osteoblastos para regeneración ósea, utilización de células precursoras hematopoyéticas para la reparación del músculo cardíaco autólogo.
Craveri SAIC	1886	EFD	Ingeniería de tejidos y terapia génica.
Delta Biotech SA	2003	EFD	Principios activos de alta potencia tales (prostaglandinas y derivados de la Vitamina D)
Eriochem SA	1999/2000	EEB	Síntesis de ingredientes farmacéuticos activos (genéricos oncológicos).
Gador SA	1940	EFD	Síntesis de ingredientes farmacéuticos activos.
Gema Biotech SA (Grupo Amega Biotech)	1998	EEB	Se inició como empresa de I+D de nuevas moléculas para el diseño de drogas o kits de diagnóstico, desarrollo de marcadores de eficacia y toxicidad. Actualmente produce e investiga sobre proteínas recombinantes biosimilares, anticuerpos monoclonales.
Genpharma SA	1998	NEB	Especialidades medicinales, I+D en proteínas recombinantes.
Halitus Instituto Médico SA	1987	EFD	Medicina reproductiva, fertilización in vitro, banco de semen.
Incubatech (Grupo Amega Biotech)	2004	NEB	Inicialmente orientada a la I+D en biosimilares (fármacos oncológicos) y producción de enzimas para industria de procesamientos de huevos. Actualmente empresa de I+D y escalado industrial del grupo Amega Biotech.
Inmunova SA	2007	NEB	Anticuerpos de dominio único, anticuerpos monoclonales. Vacunas.
Laboratorio de Hemoderivados de la Universidad Nacional de Córdoba	1963	EFD	Hemoderivados (Inmunoglobulina G Endovenosa; Gamma Antitetánica y Anti-Rho; Albúmina Sérica Humana; Gammaglobulina T Pasteurizada; Factor VIII Antihemofílico).
Laboratorio Elea SACIFyA	1939	EFD	Inhibidor de la proteína tirosinquinasa, anticuerpos monoclonales. Vacunas. Especialidades médicas (anticonceptivos, terapias de reemplazo hormonal, osteoporosis, antiinfectivos, neurociencias, cardiología, Sida).
Laboratorio LKM SA	1984	EFD	Biofármacos (infectología, oncología, urología, dermatología).
Laboratorio Pablo Cassará SRL	1948	EFD	Proteínas recombinantes, biogénicos.
Laboratorios Beta SA	década '40	EFD	Insulina bovina, porcina y humana semisintética, antiinflamatorios, estrógenos.
Laboratorios Dosa SA	1999	EFD	Inmunosupresores, oncología, tratamiento del HIV.
PC-GEN (Grupo Amega Biotech)	1995	EEB	Proteínas recombinantes, vacunas recombinantes (hepatitis B). Actualmente empresa farmacéutica del grupo Amega Biotech.
PharmADN (Grupo Chemo)	2008	NEB	Proteínas recombinantes (fertilidad), biofármacos (fijación de calcio), anticuerpos monoclonales.
Protech Pharma (Grupo Amega Biotech)	2004	NEB	Inicialmente orientada a la I+D en biosimilares. Actualmente empresa de I+D y escalado industrial del grupo Amega Biotech.
Romikim SA (Grupo Chemo)	fin '80 / princ '90	EFD	Empresa de I+D (oncología, desmopresina veterinaria y su aplicación en humanos, péptidos antitumorales). Coordina la red de vinculaciones entre las empresas asociadas al Grupo Chemo e integra su cadena comercial.
Wiener Laboratorios SAIC	1960	EEB	Proteínas recombinantes, anticuerpos monoclonales para la fabricación de tests, reactivos.
XBIO SA	2008	NEB	Tests de diagnóstico (papilomavirus humano). Vacunas recombinantes.
Zelltek (Grupo Amega Biotech)	1992	EEB	Proteínas recombinantes biosimilares, anticuerpos monoclonales.

Fuente: elaboración propia en base a las páginas web de las empresas y el documento Gutman y Lavarello (2010a).

Anexo 2. La infraestructura en Ciencia y Tecnología en Argentina vinculada con los desarrollos biotecnológicos en salud humana

La infraestructura pública en Ciencia y Tecnología (CyT) en Argentina ha jugado un rol central en el surgimiento y difusión del nuevo paradigma biotecnológico al sentar la base de conocimiento de sus disciplinas conexas y mediante la formación de recursos humanos altamente calificados (Bisang, et al., 2006; Díaz, 2009; Díaz y Codner, 2009; Gutman y Petelski, 2009; Gutman y Lavarello, 2010b), y continúa siendo un determinante clave para la obtención de innovaciones tecnológicas y el desarrollo de estas actividades a nivel local. A fin de tener un panorama de cómo está conformada la infraestructura de CyT en relación a esta área de conocimientos, en este Anexo se presentan brevemente los principales centros de I+D existentes en Argentina en biotecnología en salud humana, así como también un breve bosquejo de las principales políticas públicas de financiamiento e incentivos y de los programas regionales de los cuales la Argentina forma parte.

2.1. Centros públicos de investigación y desarrollo. Clusters biotecnológicos

En Argentina existen actualmente numerosos centros de investigación en biotecnología aplicada a la salud humana, muchos de los cuales surgieron en instituciones que cuentan con una larga trayectoria en investigación y formación de recursos humanos en áreas relacionadas con las ciencias de la salud y que en los últimos años se han volcado a la investigación en biotecnología. Forman parte de la infraestructura de CyT a nivel nacional diversos centros pertenecientes al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), los laboratorios de la Fundación Instituto Leloir, los Centros de Biotecnología del Instituto Nacional de Tecnología Industrial (INTI) y del Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA) y los Institutos de Investigación y laboratorios universitarios. Los mismos se detallan a continuación en el Cuadro N° 5.

Cuadro N° 5. Argentina. Centros públicos de investigación y desarrollo en biotecnología en salud humana

Institución	Cantidad de Centros Investigación	Centros
Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)	15	CERELA-UNT (Centro de Referencia para Lactobacilos, Universidad Nacional de Tucumán)
		IBR-UNR (Instituto de Biología Molecular y Celular de Rosario, Universidad Nacional de Rosario)
		IBCN-UBA (Instituto de Biología Celular y Neurociencia Prof. Eduardo de Robertis, Universidad de Buenos Aires)
		IBYME (Instituto de Biología y Medicina Experimental)
		INSIBIO-UNT (Instituto Superior de Investigaciones Biológicas, Universidad Nacional de Tucumán)
		PROIMI (Planta Piloto de Procesos Industriales Microbiológicos)
		IIB-INTECH-UNSAN (Instituto de Investigaciones Biotecnológicas-Inst. Tecnol. de Chascomús, Universidad Nacional de San Martín)
		CINDEFI-UNLP (Centro de Investigación y Desarrollo en Fermentaciones Industriales, Universidad Nacional de la Plata)
		CIBICI-UNCba (Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica e Inmunología, Universidad Nacional de Córdoba)
		CIQUIBIC-UNCba (Centro de Investigaciones en Química Biológica de Córdoba, Universidad Nacional de Córdoba)
		IDEHU-UBA (Instituto de Estudios de la Inmunidad Humoral Profesor Ricardo A. Margni, Universidad de Buenos Aires)
		IFIBYNE (ex INEUCI)-UBA (Instituto de Fisiología, Biología Molecular y Neurociencias, Universidad de Buenos Aires)
		INGEBI (Instituto de Investigaciones en Ingeniería Genética y Biología Molecular)
		LANAIS-PRO-UBA (Laboratorio Nacional de Investigación y Servicios en Péptidos y Proteínas, Universidad de Buenos Aires)
IQUIFIB-UBA (Instituto de Química y Físico-Química Biológicas, Universidad de Buenos Aires)		
Fundación Instituto Leloir	17	Laboratorios: Amiloidosis y Neurodegeneración, Biología Celular del RNA, Biología Estructural y Celular, Cancerología, Ciclo Celular y Estabilidad Genómica, Estructura-Función e Ingeniería de Proteínas, Genética Bacteriana, Genética del Desarrollo Neuronal, Genética y Bioquímica de Rhizobacterias, Genética y Fisiología Molecular, Glicobiología, Inmunología y Microbiología Molecular, Plasticidad Neuronal, Terapia Molecular y Celular, Virología Molecular, Terapias regenerativas y protectoras del Sistema Nervioso, Bioinformática Estructural
Instituto Nacional de Tecnología Industrial (INTI)	2	Centro de Investigación y Desarrollo en Biotecnología Industrial, Centro de Desarrollo y Escalado Productivo en Biotecnología Industrial (Planta de Bioprocesos)
Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA)	2	Instituto de Biotecnología, Instituto de Genética "Ewald A. Favret" (IGEAF)
Universidad de Buenos Aires (UBA)	5	Departamento de Microbiología, Inmunología y Biotecnología (FFyB), Laboratorio de Bacteriología (Fac. Medicina), Laboratorio de Hormonas en la Regulación y Diferenciación Celular (Fac. Medicina), Servicio de Secuenciación y Genotipado (FCEyN), Centro de Estudios Químicos y Biológicos por Espectrometría de Masa (FCEyN)
Universidad Nacional de Quilmes (UNQ)	4	Laboratorios: Expresión y Plegado de Proteínas, Inmunología y Virología, Oncología Molecular, Ingeniería Genética y Biología Celular y Molecular (LIGBCM)

Fuente: elaboración propia en base a datos de las páginas web de las instituciones y el documento Gutman y Petelski (2009).

Como puede apreciarse, muchos de los centros de investigación pertenecientes al CONICET tienen sus sedes en universidades, favoreciendo de este modo el nexo entre los descubrimientos de la ciencia básica y sus aplicaciones productivas y la formación de investigadores y profesionales en el área de biotecnología. Para llevar adelante las actividades de transferencia el CONICET han ido desarrollando capacidades e instrumentos de gestión de la vinculación, entre los cuales se encuentran los convenios con empresas o entes públicos para asistir técnicamente, realizar I+D a demanda, llevar a cabo estudios de factibilidad y licenciar a empresas conocimientos ya desarrollados y protegidos. Otras modalidades de vinculación son las asesorías, los servicios a terceros y el programa Investigadores en Empresas para cooperar en el desarrollo de empresas de base tecnológica.

La Fundación Instituto Leloir, por su parte, es un centro de investigación y formación de recursos humanos creado en 1947 que cuenta en la actualidad con al menos 17 laboratorios de I+D directamente relacionados con el área de salud humana en temas de biología celular y cáncer; neurociencias y enfermedades neurodegenerativas; y microbiología molecular y desarrollo de vacunas. La fundación está estrechamente relacionada con el CONICET, la Universidad de Buenos Aires (UBA), la Universidad Nacional de Quilmes (UNQ) y la Universidad Nacional de San Martín (UNSAM), y cuenta con una oficina de transferencia de tecnología (Inis Biotech) desde el 2006 y un Centro de Desarrollos Biotecnológicos (CeDeBio) o Incubadora de Empresas donde, entre otras, fue incubada la firma de I+D biotecnológica Inmunova en 2007.

El INTI cuenta con un Programa de Biotecnología desde el año 2003, que ha sido recientemente constituido como Centro de Biotecnología Industrial (en el cual funcionan los centros de Investigación y Desarrollo, y de Desarrollo y Escalado Productivo) y que constituye una importante y reciente iniciativa de articulación público/privada, centrada en la prestación de servicios a empresas del sector a partir de la instalación y puesta en marcha de una Planta de Bioprocesos Multipropósito. En este marco, el INTI ha firmado numerosos convenios con prestigiosas instituciones nacionales e internacionales, buscando facilitar la interacción entre conocimientos científicos e industriales a través de proyectos de desarrollo conjunto, asistencia técnica y transferencia tecnológica. En el INTA, en tanto, funciona el Instituto de Biotecnología desde 1989 y el Instituto de Genética

"Ewald A. Favret" (IGEAF) con una trayectoria de más de cuarenta años, en los cuales se investiga y desarrolla biotecnología moderna para el sector agropecuario.

Diversas universidades, además de llevar adelante programas de investigación en conjunto con diferentes centros del CONICET, poseen Laboratorios de I+D e Institutos de Investigación en el área de biotecnología en salud humana, como es el caso de la UNQ y la Facultad de Farmacia y Bioquímica, la Facultad de Medicina y la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la UBA. Las Universidades cuentan con departamentos de vinculación y transferencia tecnológica que buscan facilitar la vinculación entre los grupos de investigación y los sectores productivos y gubernamentales, así como también asistir a los investigadores en el proceso de formación de empresas de base tecnológica.

En Argentina funcionan, asimismo, dos clusters biotecnológicos que han sido conformados a partir de alianzas público-privada, el Parque Tecnológico del Litoral Centro (PTLC) y el Polo Biotecnológico de Rosario. El PTLC ha sido creado en el año 2002 por iniciativa del CONICET, la Universidad Nacional del Litoral (UNL), la Confederación General Económica y la Confederación General de la Industria, contando con el apoyo de autoridades municipales y provinciales. El Parque Tecnológico cuenta con un área de Pre-Incubación de ideas de negocio y un área de Incubación de empresas destinada a que las mismas logren fortalecerse como tales y encuentren nichos de mercado para sus productos. Asimismo, posee un predio para la Pre-Radicación de las firmas egresadas de la Incubadora en el cual se ofrece la infraestructura para iniciar la fase productiva, y un predio destinado a la Radicación de empresas. A lo largo del proceso de consolidación de las mismas, el PTLC facilita la gestión y gerenciamiento de los emprendimientos brindando servicios de consultoría legal, técnica y contable-financiera, ofreciendo capacitación, y facilitando la interrelación entre los emprendedores y los científicos de las instituciones del Parque Tecnológico. Hasta la fecha, las experiencias del PTLC en el área de biotecnología en salud humana incluyen a la firma Zelltek (perteneciente al grupo Amega Biotech) radicada en el 2009 para instalar una planta productiva, la firma Incubatech (spin-off de Zelltek) nacida de la incubadora de empresas en el 2004 y pre-radicada en el 2009, y la firma Protech Pharma (también spin-off de Zelltek) ingresada al sistema de incubación en el año 2004.

El segundo cluster que integra la infraestructura de CyT en Argentina es el Polo Tecnológico de Rosario (PTR), creado en el año 2000 como una iniciativa público-privada vinculada al sector software a partir del contacto que establecen investigadores de la Universidad Austral con tres empresas locales, a los que se suman en un primer momento el gobierno municipal y provincial, la Universidad Nacional de Rosario y la Fundación Libertad, y posteriormente la Facultad Regional Rosario (Universidad Tecnológica Nacional) y cinco nuevas empresas. Hacia el año 2005 el PTR adopta un perfil tecnológico multisectorial al permitir la incorporación de empresas pertenecientes a sectores que presentan un potencial de sinergias con el software tal como telecomunicaciones, bioingeniería y biotecnología. Desde el año 2008 el PTR funciona como Unidad de Vinculación Tecnológica, estableciendo el nexo operativo y administrativo entre organizaciones e instituciones de I+D, la comunidad y el medio productivo, asistiendo a empresas e instituciones en la identificación, difusión, formulación y gestión de proyectos de I+D, transmisión de tecnología y asistencia técnica con el fin de mejorar sus capacidades productivas y comerciales.

Entre los actores vinculados al PTR en el área de biotecnología se destaca la presencia de instituciones público-privadas tales como el Instituto de Agrobiotecnología Rosario (INDEAR), perteneciente a Bioceres y asociado al CONICET, así como también de institutos puramente públicos de investigación como el Instituto de Biotecnología Molecular y Celular de Rosario (IBR) del CONICET. Entre las empresas asociadas pertenecientes al área de biotecnología en salud humana se encuentra Wiener Laboratorios. El PTR ha firmado, asimismo, convenios de cooperación científica y técnica con instituciones internacionales.

2.2. Políticas públicas de financiamiento e incentivos al sector. Programas regionales

Entre los instrumentos de financiamiento público a actividades innovadoras en Argentina, los más relevantes son el Fondo para la Investigación Científica y Tecnológica (FONCyT), el Fondo Tecnológico Argentino (FONTAR) y Fondo Argentino Sectorial (FONARSEC) otorgados por la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica. El FONCyT apoya proyectos y actividades orientadas a la generación de nuevos conocimientos científicos y tecnológicos desarrollados por investigadores pertenecientes a instituciones

públicas y privadas sin fines de lucro; el FONTAR administra recursos públicos y privados para financiar proyectos de innovación por medio de convocatorias públicas; mientras que el FONARSEC apoya proyectos públicos-privados y actividades cuyo objetivo sea desarrollar capacidades críticas en áreas de alto impacto potencial y transferencia al sector productivo, entre las cuales se encuentra la biotecnología (Fondo Sectorial Biotecnología, FSBio).

Otras acciones por parte del Estado son la Ley de Promoción de la Biotecnología Moderna (Ley 26270/07) y el Programa de Fomento a la Innovación del Capital de Riesgo. La Subsecretaría de la Pequeña y la Mediana Empresa y Desarrollo Regional y el Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires también cuentan con líneas de financiamiento para el sector. A nivel internacional, el Fondo Multilateral de Inversiones del Banco Interamericano del Desarrollo otorga financiamiento y cooperación técnica al desarrollo de la industria de capital de riesgo en Argentina.

Por otro lado, como una iniciativa del sector empresarial funciona desde el año 1986 el Foro Argentino de Biotecnología (FAB), contando con el apoyo de Instituciones públicas de investigación como el CONICET y el INTA, entidades gubernamentales, universidades, científicos, tecnólogos y especialistas, sumando actualmente 50 entidades adherentes entre empresas nacionales y extranjeras e instituciones. En particular en el área de biotecnología en salud humana participan como asociadas Biosidus, Gema Biotech (perteneciente al grupo Amega Biotech), Biocientífica, Gador, Laboratorios Beta y Wiener Laboratorios.

Sumado a estos instrumentos nacionales, Argentina participa asimismo de programas regionales de promoción a la biotecnología. Entre los orientados al área de salud humana se encuentran el Centro Argentino Brasileiro de Biotecnología (CABBIO) –con sedes en ambos países y con el objetivo de implementar proyectos binacionales de I+D y de formar recursos humanos a través de la Escuela Argentina Brasileña de Biotecnología (EABBIO) – y el Centro Internacional de Ingeniería Genética y Biotecnología perteneciente a Naciones Unidas, que está conformado por sesenta países miembros y tiene su sede central en Trieste, Italia, y dos centros en Ciudad del Cabo, Sudáfrica, y Nueva Delhi, India.

Anexo 3. Diseño de las entrevistas

En el presente Anexo se resumen los principales aspectos abordados en las entrevistas realizadas a las empresas. En el caso de Biosidus se han realizado dos entrevistas a Marcelo Criscuolo, actual Director Ejecutivo de la empresa, y se ha consultado al Lic. Alberto Díaz, ex Director General de Biosidus y responsable del proyecto de innovación analizado. En el caso del grupo Amega Biotech, se realizaron diversas entrevistas a Carlos Dupetit (Gerente General) y a Eduardo Orti (Director de I+D); así como también al Dr. Ricardo Kratje y la Dra. Marina Etcheverrigaray, socios fundadores de Zelltek y actuales investigadores y Directores del Laboratorio de Cultivos Celulares de la Universidad Nacional del Litoral.

Las entrevistas han sido presenciales, guiadas a partir de un cuestionario de preguntas abiertas. Además de consultar sobre las características estructurales y las estrategias productivas y comerciales de las firmas a fin de contextualizar los proyectos de innovación analizados, para responder a las preguntas de investigación las entrevistas estuvieron orientadas principalmente a indagar acerca de las siguientes cuestiones⁷⁸:

1. Cómo se origina la vinculación público-privada. Qué agente toma la iniciativa en la vinculación.
2. Criterios para la elección del producto a desarrollar, año de inicio del proyecto.
3. Capacidades internas (técnicas, organizacionales, de absorción del conocimiento científico) acumuladas por las firmas en relación al proyecto analizado, indicando si las mismas fueron adquiridas a partir de vinculaciones previas con institutos de investigación públicos.
4. Modalidades de vinculación con instituciones de investigación públicas.

⁷⁸ Las características estructurales de las empresas comprenden información sobre el año de creación, nacionalidad de los capitales, pertenencia a un grupo económico, y tamaño de las firmas; en relación a las estrategias productivas se consultará sobre las plataformas tecnológicas utilizadas, principales líneas de productos y proyectos de I+D vigentes para nuevas plataformas/desarrollos biotecnológicos; el contexto competitivo y las estrategias comerciales se definirán en función de la posición de mercado, principales competidores, inserción internacional, el destino de las exportaciones y canales de comercialización empleados.

5. Características del acuerdo de colaboración (nivel de formalidad, horizonte temporal), aportes de los agentes públicos y privados en relación al proyecto analizado y acuerdo sobre el reparto de ganancias de la innovación.
6. Instituciones públicas de investigación y desarrollo vinculadas al proyecto. Conformación del equipo de investigación.
7. Motivaciones de la firma para vincularse, identificando las limitaciones y desventajas de desarrollar la I+D internamente, los conocimientos científicos claves que los centros de investigación públicos poseen y su grado de relevancia para el proyecto en cuestión.
8. Fuentes de información tecnológica en relación al proyecto. Accesibilidad del conocimiento (tácito o codificado).
9. Modo de organización de la etapa de investigación y desarrollo. División y coordinación del trabajo, características de la toma de decisiones técnicas y el planteo de objetivos del proyecto.
10. Resultados a partir de la vinculación público-privada. Procesos de aprendizaje de las firmas.
11. Duración del proyecto en sus diferentes etapas.
12. Costos por etapas del proyecto y financiamiento del mismo, indicando si la firma ha obtenido financiamiento público.

Anexo 4. Biosidus: Proyecto Interferón Recombinante⁷⁹

Interferón: antecedentes a nivel mundial

La proteína interferón fue descrita por primera vez en 1957 por investigadores del National Institute for Medical Research de Londres. A partir de entonces comenzaron a realizarse varias investigaciones durante las décadas de 1960 y 1970. En relación a su uso terapéutico, el interferón se constituía no solo un agente antiviral sino también un potencial antitumoral activo. Se llegó a un consenso internacional en la existencia de tres grandes tipos de interferones humanos: el interferón alfa HuIFN- α (producido por leucocitos), interferón beta HuIFN- β (producido por fibroblastos) e interferón gamma HuIFN- γ (producido por linfocitos T) (OMS, 1982; Aguiar, 2011).

Hacia fines de los setenta las empresas biotecnológicas habían comenzado a trabajar en la obtención del interferón recombinante. En enero de 1980 Biogen anuncia la obtención, por primera vez a nivel mundial, de bacterias con su genoma modificado de manera tal que producían interferón humano (alfa 2), tras aproximadamente dos años de comenzar las investigaciones sobre este producto, que sería producido y comercializado por Shering-Plough. En octubre de ese año Genentech anunció haber logrado, de un modo similar al de Biogen, el clonado y expresión del interferón leucocitario humano en bacterias, concretando un acuerdo de producción y comercialización con Roche. Siguiendo la misma estrategia, investigadores del Instituto Japonés del Cáncer también habían logrado en julio de ese año clonar el interferón fibroplástico humano (beta). Resultados similares fueron anunciados por Israel y Francia. En octubre de 1981 nuevamente Genentech anunciaba haber obtenido el clonado del interferón fibroplástico humano (beta) (Aguiar, 2011).

Hasta mediados de los años ochenta, la mayor parte de la producción mundial de interferón se dedicaba a ensayos clínicos. Recién en 1986 se autoriza en Gran Bretaña (interferón alfa 2 recombinante), y en el año 1987 en Estados Unidos. El interferón leucocitario del Dr. Cancell (que utiliza los leucocitos de la sangre de donantes sanos) se comercializa en Finlandia desde 1987 y en Argentina desde 1983. También es producido y utilizado por Cuba, la URSS y otros países del este europeo (Bercovich y Katz, 1990).

⁷⁹ Véase nota 49 para un detalle de las fuentes utilizadas para la realización de este estudio de caso.

Desarrollo del interferón leucocitario: adquisición del conocimiento de base

El proyecto del interferón leucocitario de Biosidus comienza en 1980, aproximadamente un año antes de que la firma inicie el desarrollo de dicho producto mediante las técnicas recombinantes que mantuvo en forma paralela (Bercovich y Katz, 1990). Esta primera experiencia resultó de suma importancia para encarar luego el desarrollo del interferón recombinante, ya que le permitió a Biosidus desarrollar capacidades y adquirir conocimientos claves⁸⁰.

La experiencia del desarrollo del interferón leucocitario le permitió a Biosidus transitar un proceso de copia-adaptación-optimización que resultó en notables mejoras en proceso productivo y desarrollos propios que contribuyeron a optimizar la productividad global del proceso. Se siguieron todos los pasos del método conocido del Dr. Cantell, técnica que estaba bien descrita en publicaciones científicas y por los propios laboratorios creadores de la tecnología. El acceso a la información no fue un factor limitante, los canales de acceso a la misma fueron las revistas especializadas a las cuales la firma se suscribió o que se hallaban disponibles en bibliotecas de libre acceso y la asistencia a congresos internacionales. Biosidus contó asimismo con un asesoramiento puntual y espontáneo del Dr. Cantell. Entre las principales mejoras alcanzadas, se consiguió cambiar el método de purificación para evitar depender de una contratación externa en el proceso productivo (luego de alcanzado cierto grado de purificación se contrataba la liofilización por no contar con la cámara necesaria), lo que permitió también ahorrar costos y tener la posibilidad de hacer stocks. Por otro lado, la experiencia adquirida en el diseño y construcción del sistema de producción (con excepción del material analítico de control y de unos pocos equipos), contribuyó al desarrollo de capacidades ingenieriles (Bercovich y Katz, 1990).

El desarrollo del producto dio lugar asimismo a vinculaciones de la firma con el Hospital de Clínicas de la UBA con quien firmaron un contrato para el desarrollo conjunto de una técnica para extraer leucocitos, y vinculaciones con otros centros públicos y privados de hemoterapia a los cuales transfirió dicha técnica. También se vincularon con laboratorios

⁸⁰ El desarrollo del interferón leucocitario permitió asimismo, siguiendo en la vía natural, el desarrollo del interferón linfoblástico, interferón gamma natural, al de otras interleuquinas y al proyecto de gamaglobulina; aportando economías en todos ellos así como lo hizo en el proyecto del interferón recombinante (Bercovich y Katz, 1990).

internacionales, en especial el National Institute of Health de Estados Unidos, para la valoración del grado de pureza del interferón. En 1983-1984 un profesional fue enviado a Francia para trabajar sobre interferón gamma, cuyo método de purificación no es similar al aplicable al alfa, pero al aplicarlo se logró simplificar el sistema descrito por Cantell (Bercovich y Katz, 1990). Por lo tanto, el desarrollo del interferón leucocitario puede considerarse como una importante fuente de conocimientos tecnológicos y experiencias que resultaron claves luego para desarrollar el interferón mediante técnicas recombinantes.

Equipo de I+D

El Director General del proyecto del interferón, tanto leucocitario como recombinante, era Alberto Díaz, quien centralizó la toma de las decisiones internas. Díaz es Licenciado en Ciencias Químicas graduado en la FCEN-UBA en 1967. En la década del setenta se capacitó en biología molecular, fue Ayudante de investigación en el Instituto Nacional de Microbiología Carlos Malbrán, becario CONICET en el Instituto de Investigaciones Médicas (IIM) de la Facultad de Medicina de la UBA y como becario externo CONICET tuvo una experiencia laboral en el Instituto de Microbiología de la Facultad de Ciencias de París en dicho tema. De regreso al país colaboró con investigadores del Roffo en una investigación sobre el interferón obteniendo experiencia en los aspectos productivos. Luego se incorporó en Inmunoquemia, a cuyo laboratorio Biosidus inicialmente compraba el interferón que utilizaba como principio activo para la elaboración de un producto antiviral (Bercovich y Katz, 1990; Aguiar, 2011).

Para el proyecto del interferón recombinante se crea el laboratorio de biología molecular dirigido en ese entonces por el Dr. Jorge Zorzopulos, bioquímico graduado en 1970 que luego de trabajar como investigador a nivel académico emigró a Estados Unidos en 1976 donde trabajó en microbiología básica y accedió a las técnicas de ingeniería genética (aislamiento de genes, clonación de células y núcleos, y fusión de células), regresando a la Argentina en 1981 (Bercovich y Katz, 1990).

El equipo de investigación estaba conformado además por Carlos Denoya y por dos técnicos. Denoya es bioquímico, se especializó en sus estudios de maestría y doctorado en genética molecular y fisiología celular. Posteriormente en 1979 realizó un curso sobre

ingeniería genética en la Universidad de San Pablo Brasil, se capacitó en el Departamento de Microbiología “The Public Health Research Institute” de Nueva York, Estados Unidos; y en 1980 se desempeñó como becario en el Centro de Biología Molecular de la Universidad Autónoma de Madrid, España. Se desempeñó asimismo en el Centro de Virología Animal (Cevan-CONICET) en donde utilizó las técnicas recombinantes. Participó en el proyecto del interferón recombinante durante dos años y luego emigró a Estados Unidos. Finalmente, para el desarrollo de las fases de fermentación y purificación trabajaron una bióloga, dos bioquímicos y tres técnicos (Bercovich y Katz, 1990).

Etapas del proceso de I+D: innovaciones alcanzadas y tiempos empleados en el desarrollo

Biosidus inicia el proyecto de interferón recombinante en 1981, momento en el cual dicho producto se había convertido a nivel internacional en la gran esperanza de las ciencias biomédicas por su uso potencial en el tratamiento de afecciones virales y tumores cancerígenos (Aguilar, 2011). Durante un año se compraron equipos y se experimentaron técnicas básicas de genética, ensayando sistemas clásicos no dirigidos específicamente a la obtención del interferón (fragmentación de ADN a partir de enzimas de restricción, purificación de un plásmido, ligamento de dos partes de ADN, introducción de ADN en vectores a clonar, introducción de vectores híbridos en bacterias, selección de clones, purificación de proteínas y desarrollo de anticuerpos monoclonales). Luego, la firma trató de reproducir la información disponible en las publicaciones internacionales (Bercovich y Katz, 1990).

Básicamente, la vía del ADN recombinante implica disponer de una cepa bacteriana a la que se ha dotado de la capacidad de producir interferón en grandes cantidades, fermentar, extraer la proteína y luego purificarla. De acuerdo al estudio Bercovich y Katz (1990) el proceso productivo de Biosidus combina originalmente “copia” y “aprovechamiento de los atajos” que fueron surgiendo a medida que se difundía y estandarizaba la tecnología y que dieron lugar a innovaciones propias en el desarrollo. Las etapas del proceso de I+D y las innovaciones alcanzadas se resumen a continuación (Bercovich y Katz, 1990):

1) Aislamiento del gen

Cuando se encara esta tarea, la secuencia del interferón se conocía porque había sido publicada, lo que permitió a Biosidus aislar el gen de un modo más sencillo, rápido y bastante menos costoso que la firma pionera (que empleó tres años para esta etapa). Cuando la secuencia no era conocida, era necesario primero aislar el gen para lo cual la firma pionera tuvo que cortar el ADN, clonarlo en un plásmido y realizar un trabajoso screening hasta obtener un plásmido con cierta actividad viral y que le permita identificar el fragmento que contenía el gen del interferón para luego aislarlo y obtener así su frecuencia. Biosidus en cambio aplicó un procedimiento mucho más sencillo, para el cual estableció un acuerdo con un investigador externo para que le suministrara una sonda necesaria⁸¹ y un acuerdo con otro investigador externo que proporcionó la biblioteca de genes (trozos de ADN clonados en plásmidos) permitiendo ahorrar el trabajo de construirla internamente. En total, esta primera etapa insumió un año.

2) Expresión

Una vez aislado el gen, el paso siguiente consiste en introducirlo en una bacteria para que sintetice la proteína, esto requiere que la bacteria reconozca como propia la secuencia del gen y pueda reproducirla. Para esto Biosidus contó con las publicaciones de investigaciones previas. Además, distintos laboratorios de investigación en el mundo disponían de varias secuencias regulatorias útiles, y mediante otro acuerdo externo la firma pudo conseguir un vector de expresión que tenía accidentalmente señales de regulación distintas a las que habían utilizado las empresas pioneras Genentech y Biogen.

También fue necesario modificar el gen (sintetizar una fracción del mismo) para que encajara en esa frecuencia regulatoria, como Biosidus no estaba en condiciones de hacer síntesis de oligonucleótidos se utilizó un método enzimático de aproximaciones sucesivas. El resultado fue una construcción con rasgos distintivos no desventajosos con respecto a los obtenidos por las empresas extranjeras que sí tenían acceso a la síntesis, es decir, por una limitación de medios se utilizó un método más artesanal y lento a pesar de lo cual se llegó a resultados satisfactorios.

⁸¹ Biosidus evaluó que la decisión de montar la técnica de fabricación de la sonda en el laboratorio no era conveniente porque significaba una gran inversión de esfuerzos en un desarrollo de utilidad puntual, mientras que comprar la misma resultaba muy costoso.

En 1983 se llega a disponer de un clon con el gen del interferón alfa 2. Esta etapa insumió aproximadamente dos años, desde el montaje del laboratorio hasta el logro de la expresión pasaron tres años.

3) Optimización de la expresión

Una vez que se llegó a una construcción que sintetizaba la proteína se trató de optimizar esa expresión, es decir, de aumentar la producción de proteína por bacteria. Para esto se utilizaron técnicas de ingeniería genética, de la genética clásica y de la fermentación, y al cabo de dos años se obtuvo una bacteria con un índice de expresión (200.000 UI de interferón / ml de cultivo) mucho mayor que el inicialmente obtenido (170 UI/ml) y cercano a los informados por los laboratorios externos pioneros. En un desarrollo posterior en 1989 tendiente a mejorar los resultados se obtuvo un nuevo clon con un índice de expresión cinco veces mayor (un millón de UI/ml). Hasta esta etapa el proceso insumió seis años de trabajo en total.

4) Puesta a punto de la fermentación - Purificación

La fermentación de una bacteria recombinante plantea ajustar las condiciones de tiempo, volumen, calidad, crecimiento de masa celular y escalado (scaling-up), diferentes a las condiciones requeridas en la fermentación clásica en la cual se tenía experiencia. Se estudió en forma sistemática los parámetros hasta llegar a las condiciones óptimas de fermentación. El scaling-up se resolvió con facilidad porque la diferencia entre el fermentador de prueba y el de producción no era significativa (en 1987 la firma compró un fermentador experimental industrial). Si bien se consultó las publicaciones previas, los desarrollos originales hechos en las etapas previas llevaron a que una de las construcciones bacterianas obtenidas representase particularidades con respecto a las conocidas a través de publicaciones.

El desarrollo de la fase de fermentación y purificación insumió dos años de trabajo. A fines de 1989 la puesta a punto de la fase de producción (desarrollo de los clones productores de interferón y ajuste de las condiciones de fermentación) estaba prácticamente resuelta y se había comenzado a producir lotes de interferón para su purificación. Ya se había logrado el desarrollo del interferón para uso local (cremas, geles) y estaba en curso una prueba clínica. Al tratarse de una molécula nueva,

Biosidus debió trabajar con el departamento farmacéutico de Sidus en investigación clínica de los interferones y en el desarrollo de las formas farmacéuticas. La conversión de la proteína en un fármaco (en lo cual no existía ninguna experiencia) implicó resolver una serie de problemas (estabilidad, ausencia de toxicidad y pirógenos, formas de administración, aplicaciones, entre otros). La firma siguió trabajando en la purificación de la proteína para su empleo como inyectable para el mercado de oncología, para lo cual encaró el desarrollo del anticuerpo monoclonal que se utilizaba como insumo para llegar al máximo grado de pureza (que hasta entonces se importaba y representaba más del 50% del costo total del producto). Finalmente, luego de diez años de I+D, Biosidus lanza al mercado en 1991 el interferón alfa 2b humano.

La falta o disponibilidad tardía de cierto equipamiento ha sido señalada en las entrevistas como la principal dificultad afrontada por el proyecto. Si bien la misma se ha resuelto readaptando el proceso de I+D o contratando externamente el servicio, los directivos de Biosidus han manifestado que contar tempranamente con un sintetizador de oligonucleótidos o con un fermentador experimental (que se compró recién en 1987) hubiera permitido avanzar más rápido. Asimismo, se ha mencionado que cuando se necesitó expandir el laboratorio surgió el problema de la falta de profesionales y técnicos formados, la mayoría del personal incorporado no tenía experiencia previa y debió formarse en el laboratorio (Bercovich y Katz, 1990).

Costos y financiamiento del proyecto

En cuanto a los costos estimados, siguiendo el análisis de Bercovich y Katz (1990), el equipamiento en infraestructura y equipo fue de aproximadamente 400.000 dólares, más gastos corrientes acumulados en seis años del orden de los dos millones de dólares. Si se toman en cuenta las actividades del laboratorio de cultivos de tejidos y de purificación relacionados con él, se llega a un costo estimado global cercano a los tres millones de dólares. Comparando el desarrollo de Biosidus con el de la empresa pionera Biogen ambas firmas emplearon el mismo tiempo, pero con una enorme diferencia de costos. El financiamiento del proyecto provino principalmente de Sidus, ya sea en forma directa o indirecta absorbiendo la producción de Biosidus a un precio superior al del mercado. El financiamiento público directo fue limitado: la empresa se vio beneficiada por un crédito de

600.000 dólares otorgado por el Banco de la Provincia de Buenos Aires/BANADE en 1987 para equipamiento de su nueva planta, y en 1988 recibió un subsidio para investigación del Centro Argentino-Brasileño de Biotecnología (CABBIO). El sistema de becas del CONICET posibilitó la especialización de un conjunto de profesionales eventualmente incorporables a la firma y puede considerarse como subsidio público a los recursos humanos calificados que contribuyen de alguna manera a los proyectos de la misma (Bercovich y Katz, 1990).

Anexo 5. Zelltek: Proyecto Eritropoyetina Humana Recombinante (EPO)⁸²

Eritropoyetina: antecedentes a nivel mundial

La eritropoyetina (EPO) es una proteína que regula la función de las células y resulta de gran importancia para la formación de los glóbulos rojos durante la generación de sangre. Ha sido descubierta en 1953 por Allan Jacob Erslev y en 1957 Goldwasser (Universidad de Chicago) demostró que la EPO se forma en el riñón. En 1977 Miyake y col. aislaron por primera vez EPO de la orina humana (Aguiar, 2011).

En 1983, Fu-Kuen Lin, un empleado de Amgen, identificó el gen de la EPO humana. En 1984, Sylvia Lee-Huang, de la Universidad Médica de Nueva York, informó por primera vez de la clonación y expresión de EPO humana recombinante en la bacteria *Escherichia coli*; y en 1985 también se logró en células de mamífero. La EPO se comenzó a producir solo a partir del auge de la recombinación de ADN. Sólo mediante el aislamiento del gen de la EPO y a través de la clonación y expresión in vitro, fue posible producir la hormona en cantidades suficientes para comercializarse en el mercado farmacéutico. En 1987, Eschbach y su equipo (Universidad de Washington, Seattle) publicaron los resultados del primer ensayo clínico de las fases I y II donde se pudo demostrar corrección de la anemia de la insuficiencia renal terminal mediante la utilización de EPO humana recombinante (Aguiar, 2011).

La empresa Amgen colocó en el mercado en 1989 el primer preparado de EPO recombinante (Epoetina- α). La compañía farmacéutica estadounidense Johnson & Johnson desarrolló dicho producto bajo licencia de Amgen, que se comercializa con diferentes nombres comerciales según el país. La empresa Mannheim Boehringer introdujo en el mercado otra variante de EPO (Epoetina- β) en 1990; y la firma Elanex Pharmaceuticals desarrolló otra variante (Epoetina- ω) que está aprobada en por ejemplo en Europa del Este (Aguiar, 2011). En Estados Unidos, Amgen tiene hasta el 2015 el derecho exclusivo de venta. Dicha firma dividió la invención original en varias patentes, la primera de ellas venció en 2004 pero otras continúan vigentes. En Europa Amgen tenía una sola patente que ha vencido en 2004 (Pollack, 2012). Actualmente son muchas las

⁸² Véase nota 57 para un detalle de las fuentes utilizadas para la realización de este estudio de caso.

empresas que fabrican biosimilares de la EPO en el mundo (América latina, Asia, África, Oriente medio).

Equipo de I+D

El equipo de I+D en el proyecto de la EPO estuvo conformado por dos investigadores responsables: Ricardo Kratje (RK) y Marina Etcheverrigaray (ME), que a su vez eran socios fundadores de Zelltek junto a Marcelo Daelli (MD), y por dos becarios que intervinieron en distintas etapas del proyecto. RK y ME son doctores graduados de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UBA, con Tesis realizadas en temas de investigación básica del área de Bioquímica e Inmunoquímica, respectivamente. Sumado a las actividades académicas como ayudante de cátedra en la Universidad, RK contaba con una experiencia laboral entre 1986 y 1989 en la industria farmacéutica (en Schering) como Jefe de Inyectables en el área de producción, lo cual le permitió desarrollar aprendizajes en las áreas de producción y la dirección de recursos humanos. Ambos investigadores se especializaron en Alemania en la tecnología del cultivo de células animales como plataforma tecnológica para la producción de proteínas recombinantes.

Etapas del proceso de I+D

El proceso de I+D de la EPO de Zelltek se puede resumir básicamente en seis etapas que se detallan a continuación (ver Esquema N° 3). Las principales innovaciones introducidas en el proceso productivo se producen en la etapa de *desarrollo del banco celular*, con la utilización de la tecnología del biorreactor. La misma ha planteado desafíos relacionados a la puesta a punto y ajuste del proceso, que se sumaron a los que debieron superarse en la etapa previa de *transferencia celular* y posterior de *recuperación y purificación*. Por el contrario, las primeras dos etapas no representaron grandes esfuerzos para la firma por tratarse de técnicas generales de ingeniería genética.

1) Obtención del material genético humano

Se obtiene de células de leucocitos humanos mediante técnicas de ingeniería genética, aislando del genoma humano la porción que se necesita.

2) Diseño y construcción del vector

Se introduce el material genético humano en un vector o plásmido de expresión. La célula hospedadora necesita promotores para que cuando se divide y genera sus proteínas, también produzca la proteína de interés (que el material genético se exprese, que se convierta en una proteína). Esto se hace in vitro, este material genético se puede producir por síntesis química pero como se necesita mucha masa se expande en bacterias (es una forma de escalado).

3) Transferencia a células CHO (ovario de hámster chino)

En esta etapa es posible utilizar distintas líneas celulares, en la industria farmacéutica las primeras líneas productoras de EPO fueron líneas celulares CHO, que son las más utilizadas y las que emplea Zelltek⁸³. Las líneas celulares se compran a los bancos celulares, la empresa las compraba a Alemania.

Esta etapa consiste en introducir a la línea celular el plásmido que contiene el material genético del ADN, que espontáneamente se incorpora al material genético de la célula CHO, la cual pasa a tener parte de la información genética del humano (por eso la tecnología se llama ingeniería genética, tecnología recombinante, porque recombina genes). Hay muchos métodos de transferencia, Zelltek utiliza el método de lípidos catiónicos. Sin embargo, esta etapa requiere evaluar la efectiva incorporación del material genético en las células utilizadas. Para ello, el plásmido lleva información de la producción de una proteína que sea resistente a un antibiótico (Zelltek usa neomicina, que inhibe el crecimiento de células animales). Las células que no lo incorporaron se mueren porque no tienen la resistencia a ese antibiótico. Entonces las células CHO que incorporaron el material genérico y expresan esa resistencia al antibiótico, se espera que también expresen la EPO porque la información genética está contigua a esa proteína, lo cual debe ser evaluado por el investigador.

⁸³ Las distintas líneas celulares utilizadas están relacionadas con la variante de EPO recombinante a producir, para el caso de la EPO alfa (*Epoetina- α*) y beta (*Epoetina- β*) se emplea la línea celular del ovario de hámster chino, células CHO (*Chinese Hamster Ovary*); para la variante de EPO omega (*Epoetina- ω*) la línea celular del riñón de hámster dorado sirio, células BHK (*Baby Hamster Kidney*) (Aguiar, 2011).

4) Desarrollo del banco celular:

4.a) Desarrollo de la línea celular

Son las técnicas analíticas para analizar el medio de cultivo y determinar si contiene EPO. Como las proteínas se liberan al exterior, hay que tomar el medio de cultivo donde se cultivan las células (libre de células) y analizar su composición. Dado que hay una diversificación de clones en productividad, para determinar la línea celular que conviene desarrollar se debe buscar el clon que más produce en la calidad que se requiere. En esta etapa puede haber una diferencia de productividades de 1 a 1000 y por lo tanto es crítica para determinar la rentabilidad global del proceso productivo.

4.b) Desarrollo del banco de células

Una vez seleccionado el clon que más produce en cantidad y calidad, se genera el banco de células madre MCB (Master Cell Bank), a partir del cual se toma un tubo y se genera el banco de células de trabajo WCB (Working Cell Bank). Este es un requisito establecido por la autoridad regulatoria, que también exige que los bancos celulares se controlen para que cumplan los requerimientos sanitarios. El proceso productivo se inicia con el descongelamiento de un tubo del WCB (las células se mantienen congeladas a -180 grados centígrados en nitrógeno líquido), a partir del cual se hace crecer las células hasta producir un lote de producto final (escalado). Los tamaños de los lotes dependen del proceso productivo.

Para llevar adelante esta etapa, la firma propietaria de la patente de EPO en Estados Unidos Amgen utiliza la tecnología productiva de los frascos roller (*roller bottles*), que consiste en un cilindro que va girando para nutrir a las células, que crecen y liberan la EPO. La capacidad productiva está dada por la cantidad de frascos de cultivo, ya que no es viable emplear frascos más grandes. Zelltek, por el contrario, utiliza para la expansión celular el biorreactor, que permite mantener las células en condiciones adecuadas y que crezca una gran concentración de células en alta densidad. Esto representa una innovación del proceso productivo en relación al utilizado hasta ese momento.

Cuando Zelltek encara el proyecto de la EPO había muy pocos productores a nivel mundial (Amgen en Estados Unidos y otra empresa en Europa), pero empezaban a aparecer varias empresas competidoras como Biosidus en el mercado local a partir

del 1995-1996 (antes importaba el principio activo). Zelltek sabía que por los tiempos que necesitaba para llevar adelante las etapas de I+D iba a llegar al mercado cuando la patente de la EPO estuviese próxima a vencer, por lo que necesitaba desarrollar un proceso productivo lo suficientemente rentable como para competir en el tramo del negocio en el cual los precios tienden a estabilizarse y desaparecen las ganancias extraordinarias. Si bien la producción de EPO mediante la tecnología de frascos roller seguía siendo rentable cuando Zelltek lanza su producto al mercado en el año 2000, el reactor produce una importante reducción del costo de producción por trabajar a alta densidad. Un reactor de 25 litros se comporta como 3600 frascos roller, lo cual se traduce en notables ahorros de tiempo, espacio, condiciones y personal para manipularlo (emplea a una sola persona), y si bien existen robots para la manipulación de los frascos roller los mismos conllevan un alto costo adicional.

En esta etapa, los conocimientos previos adquiridos por RK en Alemania sobre el cultivo de alta densidad en reactores fueron claves, pero dado que en aquella experiencia RK trabajó con otro reactor el desarrollo de la EPO implicó un notable esfuerzo de puesta a punto y ajuste del proceso. Del mismo modo, la experiencia inicial de Zelltek con la línea celular BHK resultó de utilidad para la puesta a punto del cultivo de células animales utilizando la línea celular CHO y en la etapa posterior de escalado, e implicó asimismo un proceso de readaptación y ajuste. Por otro lado, Zelltek solicitó a sus proveedores ajustes a medida en el equipamiento, que se tradujeron en procesos de aprendizajes sobre la ingeniería del mismo.

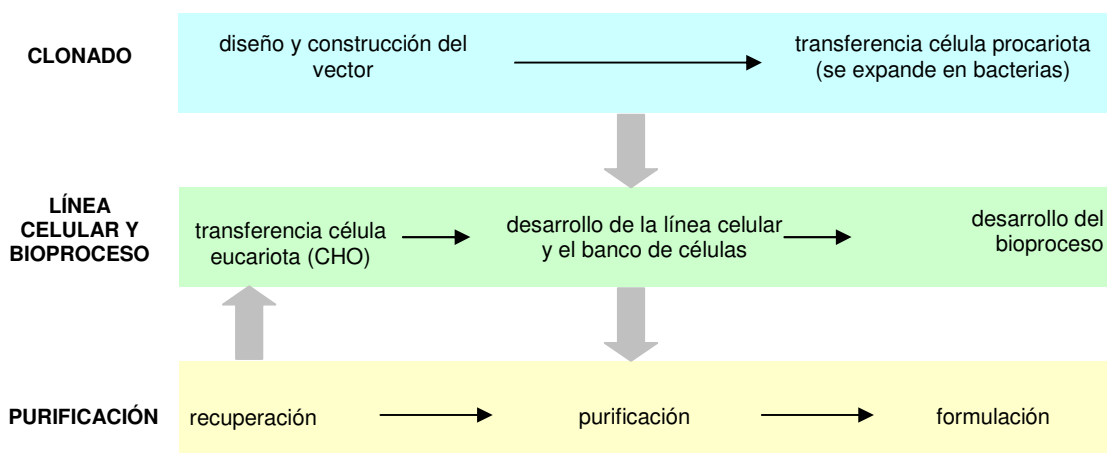
5) Recuperación y purificación

Zelltek tuvo que desarrollar internamente la etapa de recuperación y purificación, la cual esta asociada a las innovaciones introducidas en las etapas previas. De igual modo que la etapa anterior de desarrollo del banco celular, esta etapa es crítica para definir la rentabilidad global del proceso productivo dado que determina la tasa de recuperación del producto final y su nivel de calidad.

6) Formulación

Zelltek produce y comercializa el principio activo concentrado de la EPO. El mismo se formula en el excipiente (citrato de sodio, fosfato, etc.) que el cliente requiere, por lo que la etapa final de formulación consiste en el proceso de dilución y envasado del producto en el contenedor que solicita el cliente.

Esquema N° 3. Zelltek: etapas del proceso de investigación y desarrollo de la EPO



Fuente: presentación de Amega Biotech: "Desarrollo y Producción Biofarmacéutica", febrero 2010.

Regulación

En el momento en el cual Zelltek encara el proyecto de la EPO en Argentina no estaba legislada la producción de principios activos, por lo que en un principio el proceso productivo no fue inspeccionado por la ANMAT⁸⁴ (véase el apartado III.4 sobre el contexto regulatorio de los biosimilares). Zelltek tuvo en cambio inspecciones de autoridades sanitarias de Brasil, dado que vendía en dicho país través de Cassará, que a su vez comercializaba el principio activo a varios laboratorios.

Con respecto a la regulación de la ANMAT, los directivos de Zelltek han manifestado que la misma es copia de la regulación internacional de la FDA de Estados Unidos y la EMEA de Europa, países en los cuales la presión de las grandes empresas farmacéuticas ha llevado a exigencias cada vez más rigurosas para la aprobación de los medicamentos. Las mayores regulaciones que fueron imponiéndose con el tiempo plantean requisitos cada vez más exigentes para el proceso productivo que se traducen en la necesidad de contar con laboratorios más costosos, imponiendo altas barreras a la entrada al mercado de salud e impactando fuertemente en el precio final de los medicamentos. Al respecto, han manifestado que la EPO que se fabrica actualmente en la planta productiva que Zelltek ha instalado en 2009 en el Parque Tecnológico Litoral Centro en Santa Fe, y para la cual se invirtieron 12 millones de dólares en su construcción, es la misma y de la misma calidad que la se producía inicialmente en la UNL.

⁸⁴ Las inspecciones de la ANMAT comenzaron recién después de que el grupo Amega Biotech adquiere a Zelltek.

Tiempos del proceso de I+D: dificultades enfrentadas

El proceso de I+D de la EPO le insumió a Zelltek un total de ocho años. Los investigadores responsables del proyecto han manifestado que dicho lapso resultó mayor al esperado inicialmente debido a diversos problemas que tuvieron que enfrentar. Tras conseguir la aprobación de un convenio internacional con la Unión Europea para la transferencia de la tecnología del cultivo de células animales, la intención inicial era desarrollar dicha tecnología en Biosidus mediante la contratación de RK como empleado de la empresa⁸⁵, pero Biosidus terminó rechazando el proyecto a raíz de conflictos internos a la firma.

Ante este imprevisto RK y ME comenzaron a concebir la idea de vincularse con la UNL para la incubación de Zelltek en dicha Universidad y poder así llevar adelante el Proyecto de Transferencia Tecnológica. El nexo con la UNL surge porque la Universidad tenía un convenio de vinculación y experiencia previa con el instituto en el cual los investigadores se formaron en Alemania. Así, hacia mediados de 1992 RK y ME se interiorizaron acerca de modelos de incubación (Israel, Francia) y a partir de esas experiencias comenzaron a negociar con la UNL los lineamientos para la incubación de Zelltek en la Universidad. Cabe recordar que en ese entonces no estaba difundida la incubación de empresas en el país y que Zelltek es la primera empresa biotecnológica incubada en el ámbito universitario en Argentina⁸⁶.

El inicio del proyecto de la EPO se vio demorado a su vez por la falta de recursos económicos, que ha sido señalada por los investigadores responsables como la principal dificultad afrontada. Si bien se contaba con el espacio físico cedido por la UNL había que instalar el laboratorio y adquirir el equipamiento, dado que el subsidio de la Unión Europea solo había alcanzado para la compra del biorreactor. Ante esta necesidad fueron claves los contactos que el tercer socio de Zelltek, MD, tenía en la industria como ex empleado

⁸⁵ El convenio internacional con la Unión Europea establecía vincular al sector científico-académico con el productivo para la transferencia de la tecnología del cultivo de células animales, pero no imponía la necesidad de crear una empresa para tal fin así como tampoco especificaba un producto puntual al que debería aplicarse dicha tecnología.

⁸⁶ La UNL tenía no obstante experiencia en la vinculación con el sector productivo a través de su Oficina de Servicios a Terceros en la que a través de la Facultad de Ingeniería y Química realizaba diversos trabajos solicitados por las empresas.

de Biosidus. La garantía requerida para acceder a un crédito de la Dirección de Ciencia y Tecnología de la provincia de Santa Fe (en el marco de la Ley de Innovación Tecnológica que había entrado en vigencia en 1992) provino de una Asociación de Colaboración Empresarial (ACE) creada entre Zelltek, Pablo Cassará y Genargen, a cuyo monto se sumó un aporte privado de Cassará a cuenta de un convenio de venta exclusiva de EPO por 10 años como contrapartida (Gutman y Petelski, 2009). Este financiamiento permitió instalar el laboratorio, pero para ese entonces ya habían pasado 3 años (en marzo 1992 llegaron a la UNL y comenzaron a trabajar en el laboratorio recién en diciembre de 1994). A esto se sumó la falta de recursos humanos capacitados en el cultivo de células, que debieron ser formados por RK y ME dado que en ese entonces esta tecnología era novedosa en el país; y algunos problemas de infraestructura como la falta de un grupo electrógeno necesario para el biorreactor, que terminó instalándose recién en 1997.

Por el contrario, los investigadores entrevistados han señalado que actualmente llevar un biosimilar al mercado le insume a Zelltek 3 años si dispone de financiamiento para su desarrollo, porque la empresa cuenta con un equipo de I+D formado (por ejemplo, el proceso de I+D del Interferón beta llevó 3 años). La etapa de generación del plásmido se estima insume entre 1 y 2 meses, la transferencia a la línea celular 1 año, las técnicas analíticas también 1 año (pero se hacen en simultáneo a otras etapas). Hasta tener el clon seleccionado pasa por lo menos entre 1 año y 1 año y medio. El desarrollo del escalado lleva de 6 meses a 1 año.