

FORMAS DE ORGANIZACIÓN DE LAS EMPRESAS BIOTECNOLÓGICAS EN EL SECTOR FARMACÉUTICO ARGENTINO*

GRACIELA E. GUTMAN** Y PABLO JOSÉ LAVARELLO**

I. Introducción

Este artículo analiza las estrategias y formas heterogéneas de organización que asumieron las empresas argentinas biofarmacéuticas frente a la emergencia de la biología molecular y a los cambios institucionales ocurridos desde mediados de los '80 en los países centrales.

La literatura evolucionista señala la existencia de una coevolución entre cambio tecnológico, cambio institucional y cambio organizacional (Nelson, 1994). Frente a las oportunidades tecnológicas e institucionales que abren las nuevas tecnologías, las empresas responden en forma heterogénea, en función de sus estrategias y competencias acumuladas. Las ventajas de unas empresas sobre otras se encuentran asociadas a la capacidad para aprovechar estas oportunidades, y desarrollar nuevas competencias tecnológicas y regulatorias para transformar los desarrollos potenciales en nuevos productos o procesos (Pavitt, 1998; Dosi, 1988). Como resultado de este proceso evolutivo, las competencias de las empresas resultan por un lado, de la adopción de nuevos conocimientos científicos y tecnológicos, y por el otro, de aprendizajes específicos en la producción y comercialización. Diversos trabajos han demostrado que la diversificación tecnológica puede coexistir con una especialización en el rango de productos ofrecidos (Brusoni *et al.*, 2000; Pavitt, 1998; Saviotti, 2002). Los mecanismos de selección internos a las firmas (o a los grupos) y externos asociados al mercado y otras instituciones, moldean el surgimiento y los cambios en el *mix* de competencias de las firmas a lo largo del ciclo de desarrollo de las tecnologías.

* Este artículo se basa en los resultados del Proyecto CEUR-CONICET "Biotecnología y desarrollo industrial en Argentina", que recibió apoyo del Fondo Nacional de Ciencia y Tecnología, FONCyT. Una versión preliminar se presentó en el II Congreso Anual de AEDA, Buenos Aires, 20 y 21 de septiembre de 2010. Los autores agradecen la participación de Natalia Petelski y María de los Ángeles Cappa en los estudios de caso realizados, y los valiosos comentarios de Alberto Díaz a versiones preliminares del documento.

** CEUR-CONICET, Saavedra 15, 6º Piso, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Tel.: 4952-4222; gutman.graciela@gmail.com y plavarel@gmail.com

Desde una perspectiva histórica, es posible sostener que los mecanismos de selección internos de las firmas comienzan a jugar un rol más preponderante ya desde fines del siglo XIX, en la medida en que las empresas unipersonales se transforman en estructuras multidivisionales (Chandler, 1969). Frente a ello, la literatura evolucionista sostiene que el grado de coherencia de las actividades en el interior de las corporaciones determinaría el éxito de las empresas en su proceso de crecimiento (Winter, Teece y Dosi, 1990). Desde otra perspectiva, se podría sostener que la estructura multidivisional es la expresión en el nivel organizacional de procesos de concentración y centralización del capital, dando lugar a la emergencia de Grupos en los que las casas matrices devienen en *holdings* con relaciones financieras –muchas veces no mayoritarias– con las filiales, asimilando estas últimas a activos financieros con grados variables de coherencia tecnológica (Lavarello, 2001; 2004).

La biotecnología presenta ciertas particularidades que plantean nuevas tensiones analíticas a la hora de examinar las estrategias y las formas de organización de los grupos así como la coevolución con los cambios institucionales. La misma no emerge como resultado de una única revolución de la biología molecular sino de una sucesión de revoluciones tecnológicas que se inician en los años 70 con las técnicas de ADN recombinante. A éstas siguen nuevas rupturas asociadas a la genómica, la proteómica y otros nuevos avances que alteran la base de conocimientos existente. Frente a estas particularidades, la literatura señala que se plantean tres conjuntos de problemas (Pisano, 2006):

- El problema de la gestión de riesgos frente a la incertidumbre profunda y persistente que caracteriza a las actividades de I&D. Al trabajar en las fronteras de la ciencia, esta incertidumbre es aún mayor.
- El problema de la articulación entre distintas tecnologías frente a la complejidad y heterogeneidad del conocimiento. La integración es más simple cuando existe un único paradigma tecnológico; esto es, un conjunto de problemas y de heurísticas comunes de búsqueda a partir de principios científicos. Los paradigmas se basan en cuerpos teóricos y se expresan en diseños específicos que se transforman en puntos de referencia para sus futuros cambios (Dosi, 1988). No existe un diseño dominante ni un único paradigma biotecnológico tras las sucesivas revoluciones de la biología molecular. Ni tampoco el nuevo paradigma biotecnológico desplaza totalmente al viejo paradigma de la química medicinal, sino que lo complementa. Ello se traduce en la coexistencia de distintos paradigmas y la generación de islas de conocimiento. La integración es aún más difícil cuando estas disciplinas se encuentran en estado de evolución permanente, como resultado de los avances en el conocimiento.
- El ritmo avanzado del progreso científico y la necesidad de aprendizajes organizacionales acumulativos. En un contexto de rápido progreso técnico, la capacidad de acumular conocimiento de la experiencia es central. Los nuevos descubrimientos y métodos deben ser continuamente evaluados, periódicamente deben adoptarse decisiones sobre qué opciones tomar y cuáles descartar. Dada la escasa experiencia en los nuevos avances, los errores son la regla. Esto lleva a que el aprendizaje se base funda-

mentalmente en los errores. Los aprendizajes organizacionales, y no los individuales, son los que permiten fortalecer la capacidad competitiva de las empresas.

Una amplia literatura ha analizado la emergencia de la moderna biotecnología (MB) en el área de salud humana (Hopkins *et al.*, 2007; Pisano, 2006; Coriat y Orsi, 2002; Coriat, Orsi y Weinstein, 2003)¹. Estos trabajos, centrados en los desarrollos en Estados Unidos, principal mercado farmacéutico mundial, señalan que la biotecnología fue acompañada por una nueva configuración institucional basada en la posibilidad concedida a las empresas biotecnológicas de patentar conocimientos científicos y cotizar en el mercado financiero aun sin producir bienes, lo que permitió resolver transitoriamente algunos de los problemas planteados. El desarrollo de capitales de riesgo resultó crucial para canalizar recursos a estas actividades; los mercados públicos de acciones lo fueron para otorgar liquidez (y remunerar a los accionistas por el riesgo); los contratos (por ejemplo, las licencias), para asignar derechos de propiedad intelectual; las patentes, para asegurar la apropiación de la innovación. Como resultado de esta configuración institucional fue posible la entrada de nuevas empresas. Luego de un período de recomposición del oligopolio por la entrada de nuevas firmas biotecnológicas, las grandes empresas farmacéuticas recuperaron su liderazgo a través de una estrategia que combinó los acuerdos de cooperación asimétricos con estas empresas mediante adquisiciones y fusiones.

La recomposición del oligopolio limita las posibilidades de nuevos jugadores de países en desarrollo. Sin embargo, existen algunos grados de libertad para la participación de empresas, particularmente en los mercados de biosimilares y en nichos para tratamientos específicos, estrategias que adquieren relevancia frente a la necesidad de los países desarrollados de disminuir los costos presupuestarios de sus programas de salud. Diversas empresas de países emergentes –India, China, Corea, Costa Rica, entre otros– han entrado en el mercado de biosimilares en los últimos años. En este contexto de selección competitivo, un reducido número de empresas/grupos farmacéuticos en Argentina ha llevado adelante estrategias de diversificación hacia el sector de biosimilares, terapias génicas y otros productos y servicios que utilizan técnicas biotecnológicas. Estas estrategias se desarrollan bajo una configuración institucional muy diferente a la de los países industrializados, especialmente Estados Unidos. En los países en desarrollo, ni el tamaño del mercado de capitales ni la propiedad intelectual pueden jugar el rol que asumen en países con posiciones centrales en la economía mundial.

En el marco de estos problemas, el presente artículo se plantea como interrogantes cuáles son las estrategias y los modos de organización predominantes de las firmas biotecnológicas argentinas que han logrado insertarse exitosamente en los mercados internacionales y cómo han resuelto los problemas señalados desde un país en desarrollo. Para estos propósitos, se utiliza el marco teórico evolucionista en forma apreciativa (*appreciative theory*, Nelson y Winter, 1982) buscando responder

¹ En su acepción más general, 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, y de bienes y servicios con fines comerciales. En su acepción moderna, se define por el uso de células, moléculas y procesos genéticos (Zika *et al.*, 2007; Van Beuzecom *et al.* 2006, OECD 2005).

a este tipo de interrogantes a partir del análisis de casos múltiples, seleccionados en función de una tipología de empresas biotecnológicas.

El artículo se organiza de la siguiente forma: la sección II discute los principales determinantes en la industria farmacéutica de EE.UU. de la emergencia de un régimen tecnológico basado en la ciencia a partir de la revolución de la biología molecular, diferenciando los mercados de productos de marca y los de biosimilares. La sección III analiza la conformación de la industria biofarmacéutica en Argentina, destacando sus diferencias y semejanzas con la de los países centrales. La sección IV presenta, a partir de estudios de caso de tres de las principales empresas del sector, las diferencias en las estrategias y las formas de organización de empresas de base biotecnológica en el país. Finalmente, y a modo de conclusión, la sección V retoma los estudios presentados, destacando las diversas respuestas empresariales frente a las oportunidades que abren los cambios científicos y regulatorios, y plantea interrogantes sobre la posibilidad de replicar estas experiencias para el conjunto de la industria farmacéutica del país.

II. Oportunidades de la biotecnología y configuración de la industria farmabiotechológica en el nivel mundial

La revolución tecnológica de mediados de los años 70, asociada a los avances en la biología molecular, dio lugar al desarrollo de un conjunto de herramientas que permiten identificar la estructura y funciones del ADN, y al mismo tiempo modificarlo con fines comerciales. Dicho conjunto de herramientas abrió nuevas oportunidades de cambios tecnológicos, organizacionales e institucionales. Los atributos que caracterizan a la moderna biotecnología inciden fuertemente en las formas de organización de las firmas. Entre ellos, la estrecha interpenetración entre la ciencia y la tecnología, la complejidad de la base de conocimientos científicos y tecnológicos, la posibilidad de su aplicación en diversos sectores, y los diferentes niveles de complementariedad y ruptura con tecnologías existentes en las diversas industrias de aplicación, que se traducen en distintos grados de acumulatividad tecnológica y de presión competitiva (Pisano, 2006; Orsenigo, 1999). Las industrias de la salud humana (SH) han constituido el primer y principal sector de difusión de la MB, y EE.UU. el primer país de desarrollo de este nuevo régimen tecnológico y el de mayor relevancia en el nivel global (Arundel *et al.*, 2006).

2.1. Configuración institucional de la industria farmabiotechológica en Estados Unidos

Luego de un período de fuerte presión competitiva asociada a la entrada de nuevas empresas biotecnológicas, surge en la industria farmacéutica de EE.UU. una configuración industrial particular donde coexisten una fuerte competencia en el mercado de conocimientos científicos y tecnológicos y altas barreras a la entrada "aguas abajo" en el mercado de productos. Esta configuración resultó de la convergencia de cambios tecnológicos mayores impulsados por los sucesivos avances en la biología molecular, del surgimiento de nuevos tipos de empresas especializadas y de capitales financieros de riesgo, y de cambios institucionales que impulsaron un proceso de privatización de

los conocimientos científicos y tecnológicos, que convierten a la ciencia en una mercancía. Las innovaciones institucionales y regulatorias centrales en EE.UU. ocurrieron en la década del ochenta, siendo las principales: i) la autorización a universidades e instituciones académicas para patentar los resultados de las investigaciones financiadas con fondos públicos (Bayh Dole Act), ii) la ampliación del campo de lo patentable a la materia viva, y iii) los cambios en las regulaciones financieras, permitiendo la creación de un mercado especializado en la compra y venta de empresas cuyos principales activos son las patentes, y la autorización a los fondos de pensión para invertir parte de sus tenencias en acciones y valores tecnológicos de alto riesgo (Pisano, 2006; Hopkins *et al.*, 2007; Coriat y Orsi, 2006).

Estos cambios institucionales jugaron un rol crucial en la extensión de los espacios de valorización del capital financiero a las patentes, proceso que se expresa en la denominada monetización de la propiedad intelectual, dando lugar al surgimiento (y su posterior adquisición por grandes firmas) de un nuevo tipo de empresas especializadas en biotecnología (EEB), cuyos principales activos intangibles son las patentes (Pisano, 2006; Cimoli y Primi, 2007).

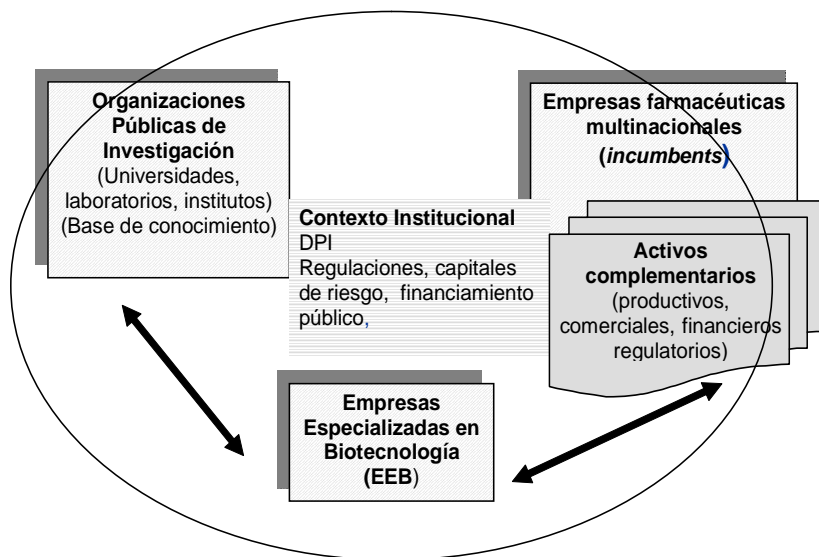
Como resultado de este proceso de coevolución tecnológica, institucional y organizacional emerge una configuración institucional particular que engloba diversas organizaciones articuladas entre sí, a través de distintas formas de coordinación (ver Grafico 1): i) Organismos Públicos de Investigación, en los que se van borrando los límites entre investigación “básica” y “aplicada”; ii) Empresas especializadas (EEB), formadas por científicos que actúan como interfase entre la investigación académica y la innovación industrial (*spin-off* universitarios o resultantes de la privatización de la infraestructura de C y T); iii) grandes empresas farmacéuticas (*incumbents*), con competencias basadas en su experiencia en las fases clínicas, regulatorias y de producción, que financian a las EEB; iv) capitales de riesgo, los que apoyan la gestión de la innovación de las EEB en sus primeras etapas de desarrollo participando en el financiamiento junto a las grandes empresas farmacéuticas.

Esta configuración fue posible gracias a los grandes presupuestos de los programas públicos en el sector y, en menor medida, a los aportes de los inversores institucionales en los mercados primario y secundario de acciones. Ella se ha ido modificando, a medida que sucesivas oleadas de avances en la biología molecular dieron lugar al surgimiento de nuevas técnicas y conocimientos biotecnológicos (por ejemplo, genómica, proteómica, diseño racional de drogas). Cada oleada biotecnológica vino acompañada por el ingreso de nuevas empresas especializadas, y por cambios en la organización de las empresas establecidas (Hopkins, *et al.*, 2007; Pisano, 2006; Cockburn y Stern, 2010). Se asiste en esta industria a la coexistencia de dos tendencias enfrentadas: la entrada de nuevas empresas especializadas, y el reforzamiento de los procesos de centralización característicos de las industrias de base química, tendencias que coexisten en el marco de relaciones de competencia y cooperación, y van variando según el ciclo de desarrollo de cada oleada biotecnológica.

2.2. Nuevo escenario competitivo frente a la emergencia del mercado de biosimilares

El vencimiento de las patentes de productos surgidos en la primera oleada de desarrollos de las biotecnologías (EPO, interferón) inaugura un nuevo escenario

Gráfico 1. Configuración institucional del sector Biofarmacéutico en EE.UU.



competitivo, con el surgimiento del mercado de biosimilares llamados también “*follow on biologics*” (FOB). Se trata de 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. Cuando las moléculas a reproducir no son complejas, y los procesos productivos y regulatorios son realizables a menores costos relativos, se asiste a una suerte de “commoditización” de los productos biotecnológicos, los que son accesibles a menores precios que los de marca.

El tamaño actual del mercado global de biosimilares se estima en aproximadamente un 10% de las ventas de los medicamentos biofarmacéuticos (unos 7 a 8 miles de millones de dólares en el 2008), los que a su vez representan en promedio entre el 10 y el 15% del mercado de productos farmacéuticos. La dinámica de estos mercados es bien superior a la de las drogas convencionales: en el 2006 el crecimiento de los biomedicamentos fue de un 20% anual frente a un 7% de las drogas tradicionales; y se espera un fuerte crecimiento en las ventas de los biosimilares como consecuencia de la expiración de las patentes de varios *blockbusters* biotecnológicos a lo largo de la presente década². (Zica *et al.*, 2007). A ello se suma el crecimiento del segmento de los biosimilares derivado de la necesidad de bajar costos en los programas públicos de salud.

² Los *blockbusters* son drogas o medicamentos de gran volumen de venta que explican uno de los objetivos estratégicos de la I&D de las empresas farmacéuticas.

Frente a esta dinámica, es de esperar que haya mayores oportunidades de entrada en este nuevo segmento de mercado. Surgen empresas en nuevos países productores, como Corea del Sur, India y China, que han desarrollado capacidades en producción de biosimilares. No obstante, y a diferencia de lo que ocurre en los mercados de productos genéricos de síntesis química, las barreras para acceder a estos mercados no son despreciables. Entre ellas se destacan (de Desai, J., 2009; Pisano, 2006; Zica *et al.*, 2007).

i) las asociadas a tiempo y costos de la I+D y la puesta en marcha de las plantas. En el caso de una droga innovativa en EE.UU. y en países de 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 (según el tipo de producto) entre 600 y 1.200 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, European Generis Medicines Association, www.egagenerics.com).

ii) las asociadas a los contextos regulatorios, que insumen largos y costosos procesos, requiriendo competencias específicas en pruebas clínicas, ya que los biosimilares no pueden considerarse idénticos a los productos innovativos, debiendo demostrarse sus propiedades *vis a vis* los productos originales. Los contextos regulatorios son distintos en los diversos países, lo que lleva a diferentes desarrollos del mercado de biosimilares y a la coexistencia en el nivel mundial de mercados regulados y no regulados. Estas barreras, en el caso de la Unión Europea, son diferentes según la complejidad de las moléculas³.

iii) las asociadas a la recomposición de barreras por las empresas instaladas (*incumbents*): frente a la competencia de los biosimilares, estas empresas, entre ellas las grandes líderes globales de la industria farmacéutica, desarrollan estrategias tendientes a preservar su posición en el 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 (los llamados "*me too*"). Adicionalmente, algunas de estas empresas han comenzado a interesarse en el segmento de biosimilares, localizando filiales en los países emergentes.

iv) las asociadas a los gastos de comercialización de los biosimilares necesarios para garantizar su penetración en el mercado y su aceptación y adopción por los médicos y sistemas hospitalarios.

Como consecuencia de estas barreras a la entrada, la orientación hacia la producción de drogas biosimilares –que constituye una característica central de la difusión/adaptación de la moderna biotecnología en el sector de salud humana de varios países en desarrollo, entre ellos Argentina–, si bien puede abrir oportunidades comerciales y apoyarse en los programas públicos de salud, requiere contar con capacidades acumuladas productivas y regulatorias.

³ Los organismos regulatorios de EE.UU. y de la Unión Europea (UE), –la FDA, Food and Drug Administration de EE.UU. y la EMEA, European Medicines Agency– recomiendan la realización de completos tests preclínicos y clínicos cuando no pueda demostrarse la equivalencia. La UE se encuentra en la avanzada en la regulación y aprobación de biosimilares, en una estrategia institucional claramente orientada al abaratamiento del sistema de salud humana, con distintas exigencias de estudios clínicos según complejidad de la molécula.

III. Moderna biotecnología en salud humana en Argentina

La difusión de la moderna biotecnología en el sector de salud humana en Argentina tuvo lugar tempranamente, a comienzos de la década del ochenta, con pocos años de diferencia con las primeras inversiones en moderna biotecnología en el nivel mundial, convirtiendo a Argentina, junto a Cuba, en los primeros y únicos productores de proteínas recombinantes de América Latina durante varios años.

3.1. Configuración institucional de la industria farmabiotechológica en Argentina

Algunos rasgos específicos del desarrollo de la MB en salud humana en el país marcan sus diferencias con las formas de configuración institucional de esta industria en los países centrales:

- La producción local se basó en procesos de copia o imitación de moléculas/proteínas desarrolladas y patentadas en el exterior, realizándose innovaciones en los procesos productivos, algunas de las cuales dieron lugar al otorgamiento de patentes.
- La configuración institucional se caracteriza por la ausencia de capitales de riesgo y de grandes programas públicos de financiamiento. Los mercados de capitales internacionales, si bien se encuentran interconectados, se caracterizan por su centralización en los países desarrollados, particularmente en los Estados Unidos. Argentina, al igual que el resto de los países periféricos, ocupa un lugar marginal en la capitalización de los mercados de capitales y no cuenta con posibilidades de desarrollar un segmento tecnológico. Esto explica el escaso desarrollo de actores complementarios a este tipo de mercados, como los capitales de riesgo. Por su parte, independientemente del aumento del presupuesto en C y T en términos de PBI, el financiamiento público para investigación y desarrollo siempre será bajo en relación con el de los países desarrollados. Estas diferencias estructurales, junto a diferentes estrategias de derechos de propiedad intelectual, dan lugar a la conformación de un mercado de conocimiento diferente al de Estados Unidos.

Hasta el presente, los alcances de la MB en el sector de salud humana se han centrado en la producción de biosimilares de proteínas recombinantes de la primera generación, incluyendo medicamentos, ingredientes activos (API según su sigla en inglés), y reactivos de diagnóstico. Algunas empresas han avanzado en la formulación de vacunas recombinantes y existen proyectos en marcha de transferencia de tecnología en este tipo de productos. La producción de biofármacos fue encarada por nuevas empresas especializadas nacionales estrechamente articuladas con (o asociadas a) laboratorios farmacéuticos locales, y por algunos laboratorios nacionales que se diversificaron hacia la producción de biomedicinas.

Oportunidades de mercado en el nivel internacional impulsaron la diversificación de los laboratorios farmacéuticos locales hacia los biosimilares. Las capacidades acumuladas por algunos laboratorios en la producción de biológicos extractivos, y la expiración de las patentes de algunos productos biotecnológicos, constituyeron los impulsos iniciales para el desarrollo de estas producciones en el país. Estas estrategias

no hubieran sido posibles, sin embargo, sin la existencia en el nivel local de una relevante infraestructura pública de C y T, una importante escuela en biomedicina y personal altamente calificado en las disciplinas científicas asociadas al desarrollo de la moderna biotecnología. Junto a la infraestructura de C y T, la creación de instrumentos horizontales de apoyo a las actividades de I+D desde la segunda mitad de los años 90, fueron elementos clave en la difusión del nuevo paradigma en el sector (Díaz *et al.*, 2006; Gutman, Lavarello *et al.*, 2006).

Como ocurre en los mercados farmacéuticos de los países industrializados, esta industria conforma en Argentina un mercado relativamente concentrado en el que las barreras a la entrada se encuentran asociadas al control de las redes de distribución y a las especificidades de las regulaciones nacionales (propiedad intelectual, estudios clínicos, registros, compras administradas). Las diferencias en los tiempos de reglamentación de los derechos de propiedad intelectual en los países del Mercosur, impulsaron la relocalización en Brasil de filiales de EMN, instaladas en Argentina a fines de la década de los ochenta, facilitando el predominio en el mercado local de empresas/grupos de capital nacional⁴.

Adicionalmente, el estado incipiente de las regulaciones locales en materia de biosimilares torna difícil la aprobación de nuevas drogas, alargando los tiempos de llegada al mercado de los biosimilares, operando de esta forma como una suerte de barrera a la entrada sobre las empresas nacionales.

El mercado local se caracteriza por una fuerte competencia de las EMN importadoras de los biomedicamentos de marca, y por la fragmentación de la demanda, en la que coexisten tres niveles principales: la medicina prepaga privada, los sistemas de salud pública y las obras sociales.

En este contexto regulatorio se fue configurando una estructura industrial relativamente concentrada que importa los principios activos y realiza localmente el desarrollo galénico, la formulación y la comercialización. Si bien existen importantes barreras a la entrada, las empresas –incluyendo los grandes grupos locales– no pueden afrontar presupuestos de I&D o de inversión de magnitudes similares a los de las empresas líderes globales, los que son inconsistentes con el horizonte temporal y el tamaño de mercado local. Frente a estos limitantes estructurales, el mercado de biosimilares posibilita innovaciones y procesos de diversificación puntuales –a veces complementarios– que pueden generar nichos innovativos. Potencialmente, los avances realizados en la producción y comercialización de biosimilares posibilitarían avanzar en la sustitución de importaciones de medicamentos y principios activos.

3.2. Tamaño del mercado de biosimilares

La producción local de biosimilares abastece marginalmente la demanda interna; la mayor parte de la oferta local es importada, especialmente en los casos de los anticuerpos monoclonales y la insulina recombinante. Las importaciones están

⁴ En el año 2007, de las diez mayores empresas del sector, responsables del 42% de las ventas totales estimadas en 3.086 millones de U\$S, seis eran de capitales nacionales: Roemers, Bagó, Elea, Gador, Phoenix (adquirida en el 2010 por la EMN Glaxo) y Montpellier. Las filiales de EMN con presencia en el país eran Bayer, Ivax Argentina, Pfizer, y Sanofi Aventis. (CEP, 2008).

conformadas mayoritariamente por ingredientes activos; sólo un 20% corresponde a biomedicamentos.

Una estimación preliminar del tamaño del mercado interno (excluyendo la producción e importación de vacunas) permite arribar para el año 2008 a cerca de 390 millones de dólares, tomando en cuenta la producción interna de proteínas recombinantes, y las importaciones de proteínas, insulinas y anticuerpos monoclonales⁵. La producción integrada de productos formulados y de ingredientes activos para el mercado interno asciende aproximadamente a 32 millones de dólares, lo que representa sólo un 8% de la demanda. Dos empresas nacionales son responsables de alrededor del 80% de la producción local dirigida al mercado interno; sin embargo, éstas orientan la mayor parte de su producción al mercado externo: entre un 75% y un 85% de la producción se dirige hacia países de América Latina y Asia con regulaciones flexibles.

En resumen, la industria de biofármacos argentina se caracteriza por una escasa capacidad de producción para el mercado interno, reproduciendo el patrón de importador de “principios activos” propio de la industria farmacéutica que, sin embargo, es acompañada por una temprana inserción exportadora en el segmento de biosimilares.

3.3. Las empresas biofarmacéuticas en Argentina

A comienzos de la década de 2000, la industria biofarmacéutica en el país estaba conformada por alrededor de 19 empresas productoras de medicamentos, reactivos e insumos biotecnológicos⁶. En promedio, las ventas de productos biotecnológicos propios de estas empresas representaban el 33% de sus ventas totales, mostrando una fuerte orientación exportadora. Con importantes diferencias entre las distintas firmas, las ventas promedio anuales por empresas fueron aproximadamente de 6 millones de dólares y las ventas biotecnológicas promedio de 2 millones de dólares, lo que señala, como es de esperarse, un tamaño medio considerablemente menor al de las empresas biotecnológicas internacionales. Se trata de un conjunto de empresas altamente innovadoras para los patrones de un país en desarrollo con inversiones en I+D del orden del 5% de las ventas (mientras que este indicador para el conjunto de la industria no supera el 1%) y muestran importantes articulaciones con la infraestructura pública de C y T (datos para el 2003, Bisang, Gutman, Lavarello *et al.*, 2006).

En el año 2010, el número de empresas biofarmacéuticas alcanza a 26 firmas. Algunas, de reciente instalación, son *spin-off* empresariales o universitarias, centradas en las etapas de I+D, sin contar todavía con productos en el mercado;

⁵ Las estimaciones realizadas se basaron en los siguientes criterios: se seleccionaron de las partidas de comercio exterior a 8 dígitos del Nomenclador Común MERCOSUR, aquellas compuestas por productos biológicos/biotecnológicos; se estimó la producción local, a partir de información de las empresas, arribando a un coeficiente de exportaciones promedio del 80%. La producción y las importaciones se estimaron a precios de mercado de la droga formulada y las exportaciones a precios FOB del producto final.

⁶ 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.

otras son empresas especializadas en biotecnología que se articulan con grandes empresas farmacéuticas locales en el marco de relaciones de cooperación tecnológica, productiva y/o comercial, conformando empresas en red, grupos o holdings tecno-financieros; otras son empresas farmacéuticas diversificadas, laboratorios farmacéuticos tradicionales que han incursionado en la biotecnología, cuyos ingresos principales provienen de la venta de medicamentos convencionales (Cuadros 1 y 2).

La mayor parte de las empresas son especializadas y/o de reciente instalación, todas de capital nacional: las NEB y las EEB representan el 58% del padrón. El 38% son empresas farmacéuticas diversificadas nacionales y sólo una empresa es de capitales multinacionales, contrastando con el panorama presente en otros sectores de difusión de la biotecnología en el país, como el agrícola, en el que la mitad de las empresas son filiales de EMN (Gutman, 2010)

- Las NEB surgieron en su mayoría en la década de 2000, focalizándose en la etapa de I+D dentro de la cadena de valor (ver Cuadro N° 2). Dos de estas empresas están integradas a grupos industriales financieros.
- La mayoría de las EEB surgieron en las décadas de los ochenta y los noventa, centrándose en la producción de proteínas de la primera generación y en diagnósticos *in vitro*. Estas empresas utilizan las biotecnologías basadas en ADN en las etapas de I+D y de producción. Cuatro empresas forman parte de grupos farmacéuticos.
- Las EFD son de más larga data y forman parte del grupo empresas líderes farmacéuticas nacionales. Integra este conjunto un laboratorio público, perteneciente a la Universidad Nacional de Córdoba, productor de proteínas plasmáticas, que ha comenzado a incursionar en la biotecnología iniciando actividades de I+D. Algunas empresas farmacéuticas nacionales, como Romikin o Roemmers, no están involucradas directamente en la producción local o en la investigación de biotecnológicos, pero integran las cadenas comerciales de empresas del sector.

Observando la conformación de las empresas especializadas en biotecnología en el país, es importante señalar que varias de ellas han surgido como *spin-off* de Biosidus, empresa que reunió en sus laboratorios a científicos y tecnólogos nacionales. Biosidus (perteneciente al Grupo Sidus) ha participado, directa o indirectamente, en la conformación de siete empresas biotecnológicas especializadas, a través de sucesivos procesos de *spin-off* por separación de algunos investigadores (ver Recuadro 1).

El tipo de productos elaborados por las empresas biofarmacéuticas, y la aplicación de tecnologías basadas en el ADN en diferentes etapas de la cadena de valor se presentan en el Cuadro 2.

Estas empresas utilizan tecnologías basadas en el ADN recombinante en las etapas de I+D, en las de producción o en ambas (incluyendo control de calidad), tanto en la producción de ingredientes activos como de productos medicinales terminados. Cuentan con modernos procesos productivos (equipamientos, personal calificados) y con certificaciones internacionales de calidad. Si bien casi todas son productoras de biosimilares, algunas firmas han comenzado a incursionar, a partir de alianzas nacionales e internacionales, en el desarrollo de productos innovativos de nicho.

CUADRO 1
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, 2010

CUADRO 2
Empresas biotecnológicas según tipología, técnicas biotecnológicas
en la cadena de valor y tipo de productos

| Empresas (tipología) | Tecnologías basadas en el ADN | | | Tipo de producto | | | Total Empresas |
|-------------------------|-------------------------------|-----------|-----------------|-------------------|----------|--------------------|-------------------|
| | I+D y Producción | I+D | Produc- ción | Bio fár- macos | DIV | Otros ¹ | |
| NEB | 2 | 5 | 0 | 2 | 0 | 5 | 7 |
| EEB | 4 | 2 | 1 | 4 | 3 | 0 | 7 |
| EFD | 4 | 6 | 1 | 2 | 2 | 7 | 11 |
| EMN | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Total | | | | | | | |
| Empresas | 10 | 13 | 3 | 9 | 5 | 12 | 26 |

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

(1) Empresas que utilizan técnicas biotecnológicas sólo en I+D sin llegar al mercado o producen drogas de síntesis química

Fuente: Gutman y Lavarello, 2010.

En resumen, Argentina cuenta con un conjunto de empresas biotecnológicas en el sector de salud humana en el que coexisten empresas de reciente creación especializadas en I+D y empresas que avanzan “aguas abajo” en la producción y lanzamiento al mercado de productos. Como analizaremos en la sección siguiente, ambos senderos evolutivos se retroalimentan en un proceso de desprendimientos (*spin offs*) y (re) centralización en el que la forma grupo es determinante. Ello va configurando determinadas formas de organización que distinguen a esta industria de la industria farmacéutica tradicional basada en la importación de principios activos para la formulación local. Con el propósito de avanzar en la comprensión de los modelos de organización industrial de las empresas biotecnológicas en el país, presentamos en el siguiente apartado tres estudios de caso.

IV. Formas de organización de empresas de base biotecnológica en Argentina: análisis de casos

Los estudios de caso seleccionados buscan responder al interrogante central de este artículo. Frente a las oportunidades de la revolución biotecnológica y las especificidades institucionales locales, buscamos indagar cuáles fueron las respuestas estratégicas y formas organizacionales de diferentes empresas biotecnológicas argentinas que les permitieron superar las barreras a la entrada en los mercados globales de productos biotecnológicos. Los estudios de caso se inscriben en un abordaje teórico-apreciativo (Nelson y Winter, 1982), que busca explicar, a partir de un conjunto de dimensiones analíticas preestablecidas, por qué y cómo un conjunto de empresas logra desempeñarse exitosamente en el desarrollo biotecnológico.

Para ello, seleccionamos un conjunto de empresas representativas de las exportaciones biotecnológicas (63% del total) y del total de patentes biotecnológicas solicitadas por empresas locales en el extranjero (28%). Se adoptó una metodología de estudios de caso múltiples, buscando comparar las diferencias y las similitudes de las distintas dimensiones estratégicas y de formas de organización de las empresas. Se seleccionaron tres empresas/grupos que pueden considerarse como “casos ideales” en el sentido de explicitar distintos patrones de comportamiento y a la vez la existencia de dinámicas comunes a la industria.

Los casos seleccionados son:

- Biosidus, empresa biotecnológica especializada (EEB), productora de biosimilares de proteínas recombinantes, líder en la industria biotecnológica local, empresa pionera en el sector en Argentina, *spin off* de un grupo farmacéutico familiar⁷. Inicialmente, en 1980, se constituyó como una división interna del grupo Sidus; en 1983 se instala como una unidad de negocios biotecnológica autónoma, para desprenderse totalmente del grupo en el año 2010. En 2009 su facturación fue del orden de los U\$S 40 millones, con una inversión en I+D de 10% de su facturación y una ocupación total de 350

⁷ Este estudio de caso se basa en trabajos previos (Bercovich y Katz, 1990; Aguiar et al 2006), en entrevistas realizadas a la empresa y documentos provistos por ésta, y en información de revistas especializadas. Para un análisis en profundidad de este caso ver Gutman y Petelski (2010), “Biosidus. El caso de una empresa biotecnológica pionera en América Latina en la producción de biosimilares”, en Apéndice al Documento Gutman y Lavarello 2010.

personas, de las cuales el 45% son profesionales y técnicos, contando con 30 asesores científicos y de negocios. Las exportaciones de la firma representan el 80% de sus ventas y se orientan principalmente hacia países en desarrollo. En 2008, el 61% de las ventas se dirigió a países de América Latina, el 32% a países de Asia, el 5% a Europa y el 2% a África. La misma fue el origen de varios *spin off* luego absorbidos por otros grupos que se diversificaron hacia la biotecnología (ver Recuadro 1).

- Amega Biotech, una red de nuevas empresas biotecnológicas y de empresas especializadas organizadas en grupo que se internacionaliza a partir de una base nacional⁸. Fue creada en el año 2005 como una iniciativa del holding Mega Pharma, vinculado a uno de los principales grupos farmacéuticos nacionales y a capitales alemanes. Actualmente, Amega Biotech constituye una organización mediana-grande –en relación con los estándares locales de los mercados y del tamaño de las empresas especializadas en biotecnología– en la que trabajan aproximadamente unas 230 personas, de las cuales el 34% se encuentra abocado a la producción, y el 32% a actividades de I+D. La facturación total en 2009 fue de 10 millones de dólares, con una inversión en I+D del orden del 35% de las ventas y un coeficiente de exportaciones similar al de Biosidus.
- Chemo, una red de origen nacional, organizada bajo la forma grupo, que integra predominantemente empresas farmacéuticas diversificadas con una densa articulación con la infraestructura pública de I&D⁹. Se trata de un grupo transnacional diversificado de origen local en el cual se entrecruzan distintas participaciones accionarias de origen familiar que incluye actividades en salud humana y en sanidad animal. El Grupo tiene una trayectoria de 30 años, con una primera década localizado en España y desde fines de los '80 en Argentina, mostrando un rápido proceso de internacionalización productiva y de diversificación tecnológica hacia aplicaciones biotecnológicas. Chemo ha desarrollado una red global con una plantilla total de 2.800 empleados. Su facturación consolidada superó los 450 millones de euros en 2009. Invierte cada año entre el 5 y el 10 por ciento de su facturación en investigación y desarrollo de nuevos medicamentos.

Los estudios de caso fueron realizados a partir de entrevistas semiestructuradas, teniendo en cuenta las dimensiones analíticas presentadas en el Cuadro 3. Para cada caso se entrevistó a gerentes de I+D, a directivos de la empresa y/o de los distintos niveles de los grupos, y a investigadores de organismos públicos vinculados. Los resultados de las entrevistas a empresas fueron triangulados con fuentes secundarias y con consultas a informantes clave.

⁸ Este estudio de caso se basa en entrevistas realizadas a la empresa y en documentos provistos por la misma, y, en investigaciones previas y en información de revistas especializadas. Para un análisis en profundidad de este caso ver Gutman y Petelski (2010), "Amega Blotech. Desarrollo de biosimilares a partir de una organización empresarial en red", en Apéndice al Documento Gutman y Lavarello 2010.

⁹ Para un estudio en profundidad de este caso ver Lavarello y Cappa (2010) "Los desarrollos oncológicos de CHEMO-UNQ: internacionalización a partir de las complementariedades locales entre los sectores de sanidad animal y salud humana" en Apéndice al Documento Gutman y Lavarello 2010.

RECUADRO 1

BioSidus, fuente principal de *spin-off* en biotecnología para la salud humana

Biosidus ha estado en el origen de varias empresas especializadas en biotecnología, creadas a partir de la migración de biotecnólogos de esta empresa. Investigadores de BioSidus formaron a comienzos de los años noventa Genargen (pequeña EEB), la que junto con Laboratorios Pablo Cassará fundan en el año 1995 la empresa PC-GEN, especializada en la producción de proteínas recombinantes. Posteriormente, PC-GEN, en asociación con la empresa farmacéutica alemana Rhein Inmuno BV, crea la empresa Rhein Americana para el desarrollo de la vacuna recombinante para la hepatitis b, firma que fue posteriormente adquirida por la EMN francesa Aventis Pharma. PC-GEN colaboró en la fundación de otra de otra nueva empresa biotecnológica, Zelltek. A partir del 2005 PC-GEN y Zelltek pasan a formar parte del Grupo Amega Biotech. Asimismo, dos socios de PC-GEN forman IMMUNOTECH, para la producción de vacunas. En el 2004 como *spin-off* Zelltek se crean las empresas Incubatech y Protech Pharma, las que integran también el Grupo Amega Biotech. En el 2008, investigadores originarios de Genargen junto a otros socios forman la empresa PharmAdn, centrada en desarrollos de I+D.

Fuente: Entrevistas a empresas y a especialistas del sector.

El Cuadro 3 presenta en forma estilizada las principales dimensiones organizacionales para cada uno de los casos analizados.

i) Estrategias empresariales y formas de organización

En los tres casos analizados la entrada al mercado biotecnológico es de tipo secuencial. Dadas las altas barreras a la entrada en los mercados desarrollados con regulaciones exigentes para la aprobación de medicamentos, comienzan por el ingreso en el segmento de biosimilares de baja complejidad y con exportaciones a países con regulaciones flexibles, para tratar de acceder en etapas posteriores a mercados con regulaciones más exigentes y/o moléculas más complejas. En algunos casos puntuales impulsan el desarrollo de nuevos productos en nichos no cubiertos por las empresas líderes globales.

Biosidus y Amega Biotech orientaron su estrategia de entrada en el mercado mundial a partir de la producción de biosimilares de alta calidad y costos competitivos, que exportan como API y, en algunos casos, formulan en el extranjero bajo distintas modalidades de licencia. Biosidus ingresó tempranamente en este mercado y cuenta con un abanico mayor de modalidades de licencia que incluyen desde las marcas de terceros hasta las marcas propias. Amega Biotech se concentra en licencias con marcas de terceros. En el caso de Chemo la estrategia de exportación de biosimilares bajo licencia coexiste con desarrollos de nuevos productos de síntesis química y/o productos biológicos para sanidad animal con marca propia. En el año 2010 instaló un laboratorio en China para producir

CUADRO 3.
Estrategias y formas de organización de empresas biotecnológicas argentinas,
Casos seleccionados

| | BIOSIDUS | AMEGA | CHEMO |
|--|--|---|--|
| Estrategia de la firma | Especializada exportación medicamentos biosimilares | Especializada exportación de ingredientes activos biosimilares | Transnacionalizada /Diversificada salud humana y veterinaria |
| Líneas de producción | Medicamentos, de 7 proteínas recombinantes; un prebiótico intestinal | API biosimilares de proteínas recombinantes | <i>En filiales en el extranjero:</i> API de síntesis, moléculas complejas biosimilares <i>En Argentina:</i> Biológicos para salud humana y veterinaria, formulación de moléculas de síntesis |
| Forma de Organización | Subsidiaria integrada de Grupo Nacional (Sidus) | Red Tecno-Financiera local a partir de Holding nacional | Red Tecno-Financiera Global a partir de Grupo Familiar Nacional |
| Principales empresas de la Red/Grupo | Forma parte del Grupo de empresas farmacéuticas Sidus (GEFS) | Gema Biotech, Zelltek, PC-GEN, PROTECH PHARMA | - <i>Filiales:</i> Industriale Chimica (Italia), Química Sintética, Liconsa, Leon Farma (España), Gold Pharma (China) - <i>Asociaciones y alianzas</i> Biogenesis-Bagó (Argentina); Elea (Arg.); Maprimed (Arg.); Chemo WanBang (China) |
| Principales Fuentes tecnológicas y Base de Conocimiento | - I+D interna (acuerdos puntuales con Org. Público de CyT local) - Aprendizajes pioneros con autoridades regulatorias y usuarios (clínica médica y registro) | - I+D interna y externa - Interacción con autoridades regulatorias y usuarios (clín. médica y registro) | - I+D externa (Universidades y hospitales públicos locales e internacionales) - I+D interna en clínica |
| Estrategia I&D. Portafolio tecnologías | Desarrollo de biosimilares <i>Molecular farming</i> Tecnologías recombinantes, fermentativas, terapias génica, cultivo de células, genética, clonado, tecnologías de purificación | Desarrollo de biosimilares tecnologías recombinantes (eucariotas y procariotas) fermentativas, de clonado, cultivos celulares, bioprocesos, tecnologías de purificación, tecnologías de síntesis orgánica | - Desarrollos innovadores de pequeñas moléculas oncológicas - Desarrollos innovadores y biosimilares de vacunas recombinantes - Biosimilares de EPO y Anticuerpos Monoclonales |
| Configuración Cadena de Valor | Cadena de valor integrada | Cadena de valor semi-integrada (externaliza etapas de estudios clínicos, formulación final de la droga, y parte de la comercialización y marketing) | Organización en red: - Descubrimiento molécula /blanco (Universidades). - Desarrollo y preclínicos (Universidad-Hospital-empresa) - Clínicos/regulatorios (filiales /socios) - Producción y Formulación (filiales o socios) |
| Mecanismos de apropiación | Patentes Publicaciones | Patentes (co-titularidad) Publicaciones Secreto industrial | - Patentes co-titularidad Universidad-Empresa. - Publicación (Universidad) |

Fuente: Elaboración propia.

anticuerpos monoclonales, y a partir de 2011 comenzó la construcción de una planta para producirlos también en Argentina.

Esta estrategia fue posible en la medida que las tres empresas analizadas forman parte o tienen su origen en formas de organización en grupo. Esta forma de organización permite combinar las ventajas de acceso al financiamiento de la casa matriz y la posibilidad de aprovechar complementariedades tecnológicas y/o productivas con otras empresas asociadas.

En los tres casos analizados la fuente principal de financiamiento han sido los aportes provenientes del grupo. Sin embargo, las ventajas de acceso al financiamiento no se limitan a las resultantes de las actividades de otras empresas del grupo, sino que las tres empresas analizadas recibieron en distintas oportunidades apoyos del sector público a través del FONTAR y de otros institutos provinciales, y continúan acudiendo a los mismos. La ventaja está menos asociada al origen de los recursos que a la capacidad de los Grupos de llevar adelante una gestión de proyectos que les permite acceder a una variada gama de instrumentos de financiamiento públicos de carácter más o menos horizontal. En el caso de Amega Biotech las ventajas de organización en grupo no se limitan al acceso al financiamiento. Esta modalidad le ha permitido a la empresa expandirse a partir de la adquisición de empresas biotecnológicas especializadas surgidas en la década de los noventa. La rapidez de entrada en el mercado radica justamente en su forma de organización en grupo. Por su parte, Chemo ha logrado internacionalizarse y diversificarse en un período relativamente corto. Ha desarrollado en 25 años una red global con presencia en 24 países que incluye desde las actividades de I+D y producción de API de síntesis químicas, hasta su formulación y comercialización.

ii) Respuestas organizacionales frente a las especificidades de la biotecnología

Teniendo en cuenta las estrategias adoptadas por las tres empresas y la pertenencia a Grupos, cabe interrogarse cómo resuelven los problemas particulares de la biotecnología –de gestión del riesgo en presencia de incertidumbre, la integración de competencias heterogéneas y la necesidad de madurar aprendizajes tecnológicos– en el contexto de un país en desarrollo.

Dado el carácter jerarquizado y asimétrico de los mercados de capitales en el nivel internacional y el escaso desarrollo de capitales de riesgo locales que ello implica, *los problemas de gestión del riesgo no se resuelven a partir de mecanismos de mercado*. La imposibilidad de las empresas biotecnológicas argentinas de patentar conocimientos científicos y cotizar en el mercado financiero las induce a adoptar proyectos de bajo riesgo, con períodos de maduración más rápidos de los proyectos. En ninguno de los casos analizados el patentamiento abrió posibilidades de cotizar en el mercado de capitales ni los capitales de riesgo jugaron un rol esencial.

El manejo de la incertidumbre se resolvió por medio de estrategias comerciales que permitieron acortar las etapas clínicas y regulatorias reduciendo drásticamente los tiempos de I+D. Por ello, en lugar de desarrollar nuevos compuestos, en los tres casos analizados se busca imitar o desarrollar análogos de moléculas existentes.

En el caso de Chemo también se ha avanzado en la etapa de I+D biotecnológica, pero la molécula es ampliamente conocida y surge de procesos de síntesis convencionales. Lo innovativo es la interacción entre la I+D biotecnológica y el conocimiento en biomedicina, que abre posibilidades de identificación de nuevos blancos, el desarrollo de moléculas análogas, y de las trayectorias biológicas que articulan los blancos con las moléculas. Por otra parte, la exportación a (y formulación bajo licencia en) países con regímenes de aprobación flexibles, reduce la incertidumbre comercial y regulatoria.

En cuanto al problema de *la complejidad y heterogeneidad del conocimiento biotecnológico*, las empresas respondieron adoptando distintas formas de coordinación. Ante la coexistencia de una multiplicidad de abordajes para el mismo problema (ejemplo: el tratamiento del cáncer), cada uno con su propio cuerpo de conocimiento y distintos desafíos “aguas abajo” de pruebas clínicas, aspectos regulatorios, producción y distribución las empresas deben optar entre formas integradas verticalmente o algún tipo relación de largo plazo. La biotecnología cuenta con una dimensión tácita a pesar del desarrollo de la genómica y la bioinformática para la identificación de blancos y moléculas. El conocimiento sobre un blanco, sobre una molécula o sobre la forma en que una droga se comporta en el cuerpo humano no puede reducirse a una regla (“si X, luego Y”). Cada pieza de conocimiento tiene componentes codificables y patentables (la molécula) y otras no (el mecanismo de acción biológica de la molécula bajo distintas condiciones). Muchas veces la molécula no es lo más importante en la patente, sino descubrir cómo se comporta. Ante estos problemas los mercados no funcionan adecuadamente.

Al igual que la primera oleada de empresas biotecnológicas a nivel internacional, Biosidus resuelve el problema de la complejidad de la base de conocimientos biotecnológica mediante la integración vertical. La empresa controla jerárquicamente las distintas etapas de la cadena de valor de la I&D, desde la identificación del blanco y la comercialización de la molécula. De esta manera se asegura un alto grado de interacción que no puede resolverse mediante una red de especialistas con competencias diferentes coordinados mediante arreglos de mercado.

Por su parte, Amega Biotech y Chemo adoptan una suerte de “organización en red” en la que combinan relaciones jerárquicas con alianzas horizontales con otras firmas (sean o no subsidiarias del grupo). La articulación entre formas jerárquicas y en red posibilitan aprovechar las ventajas de la especialización, en continua redefinición frente a la ampliación de los activos complementarios y las competencias que es necesario asimilar en tecnologías no estabilizadas. Esto les permite coordinar, por un lado, una variada gama de conocimientos y competencias que van desde el descubrimiento y validación de un blanco terapéutico hasta la aprobación de la droga en diversos mercados internacionales, y por el otro, afrontar los altos costos de financiamiento de estos proyectos.

En el caso particular de Chemo, la organización en red involucra articulaciones público-privadas estables con universidades y *joint-ventures* con grandes laboratorios nacionales y extranjeros, que incluyen los desarrollos iniciales, las etapas preclínicas y clínicas y la producción. Esta articulación asume distintas formas contractuales que

van desde los contratos de servicios hasta los desarrollos conjuntos¹⁰. Este modelo de organización en red comprende un conjunto de instituciones y empresas nacionales e internacionales, en la que cada una ocupa un rol diferente en la cadena de I&D. Se destaca el *joint-venture* de sanidad animal entre Biogénesis (Chemo) y el laboratorio Bagó, que valoriza las complementariedades de desarrollos oncológicos para pequeños animales como etapa intermedia para el posterior desarrollo para humanos, reduciendo la incertidumbre de las fases preclínicas y estableciendo nuevos protocolos de I+D de utilidad para el desarrollo en salud humana.

Por último, aunque no menos importante, *el carácter acumulativo de los aprendizajes biotecnológicos* plantea desafíos organizacionales mayores. En un contexto de rápido progreso técnico, la capacidad de acumular conocimiento de la experiencia es clave en el caso de la biotecnología. A diferencia de las industrias de ensamble, donde el producto no estructura el proceso productivo, acá la experiencia en tecnologías de proceso juega un rol central. Esto requiere integración de distintos aprendizajes en el escalado de procesos y en la instalación de plantas que cumplan las normas regulatorias internacionales (FDA, y de Europa, EMEA)¹¹.

En particular Biosidus logró afrontar este desafío a partir de la integración vertical. Ello le permitió incorporar las sucesivas oleadas de herramientas y conocimientos biotecnológicos necesarios para llevar adelante su estrategia de adaptación tecnológica temprana. Los primeros años de Biosidus se concentraron en el desarrollo de tecnologías de proceso necesarias para dominar la producción de proteínas recombinantes y estos aprendizajes jugaron un rol clave en la acumulación de competencias específicas¹². Por su parte, la interacción con organismos regulatorios del país, como el ANMAT (establecido en 1993) y la CONABIA posibilitó procesos de aprendizaje en la empresa en aspectos regulatorios al mismo tiempo que generó importantes externalidades sobre el resto del sector.

Al respecto, la particularidad de Chemo se basa en la capacidad de llevar adelante procesos de aprendizaje organizacional a partir de una organización en red. Esto requiere por parte del grupo contar con competencias previas en ciertas tecnologías de proceso, tales como aquellas asociadas al manejo de proteínas del laboratorio argentino ELEA. Estas competencias sirvieron de base para generar capacidades en las fases preclínicas y clínicas de desarrollos biotecnológicos e integrar la investigación básica con la investigación aplicada biomédica, posibilitando la diversificación hacia la biotecnología.

La acumulatividad de los aprendizajes tecnológicos y regulatorios plantea desafíos aún mayores para aquellas empresas que entran tardíamente en la producción

¹⁰ La vinculación entre la UNQ y Chemo se inicia con la contratación de servicios a la Universidad por parte de la empresa para actividades puntuales. Como el Grupo no contaba con todas las capacidades necesarias para avanzar en las fases clínicas de desarrollos externos, se contrata a los investigadores de la UNQ. En una segunda etapa, Chemo avanza hacia proyectos de I&D conjuntos. Este es el caso de la desmopresina.

¹¹ En el caso de Biosidus la construcción temprana de la planta de I+D y de producción de API biotecnológicos en 1989 generó un punto de partida central en la acumulación de estos aprendizajes.

¹² Inicialmente, el desarrollo imitativo del interferón recombinante enfrentó problemas en su aplicación como inyectable, en especial para los casos de oncología, por lo que BioSidus decidió encarar el desarrollo del anticuerpo monoclonal en su laboratorio de células. El aprendizaje en esta producción le permitió acumular competencias que le posibilitaron posteriormente encarar el desarrollo de otras proteínas recombinantes (interferón gamma, diagnósticos, proyectos de IL 2 e insulina).

biotecnológica. Este es el caso de Amega Biotech, que se ha expandido en un período muy corto de tiempo. La incorporación de líneas de producción paralelas a partir de los desarrollos previos de las empresas adquiridas posibilita absorber las competencias en bioprocesos que en otro caso hubiera requerido largos períodos de aprendizajes acumulativos. El rápido desarrollo de capacidades tecnológicas fue aportado por las empresas adquiridas (Gema Biotech, Zelltek y sus dos *spin-off*, Incubatech y Protech Pharma) y PC-GEN. Luego de las adquisiciones, se realizó una importante reestructuración de las firmas, rearticulado y redistribuyendo entre sí las actividades de I+D (ahora centradas en actividades de Desarrollo), de producción de API, de ensayos preclínicos, de controles de calidad y de comercialización, incluyendo una importante ampliación de la capacidad productiva.

V. Conclusiones

El análisis de las empresas de biotecnología en salud humana muestra que frente a las oportunidades que abren los avances científicos y los cambios regulatorios, existen en el país experiencias que han logrado insertarse competitivamente en los mercados internacionales. De los tres casos analizados, Biosidus lidera, desde el inicio del paradigma, la industria local en términos de exportación y de ventas al mercado interno de productos biotecnológicos. Amega, que entra en el negocio diez años después, se ha insertado rápidamente en los mercados internacionales a partir de la centralización de *spin offs* de universidades y de otras empresas. Por su parte, Chemo, que ha avanzado desde inicios de los '80 en un proceso de internacionalización productiva de su cadena de valor, ingresa recientemente en el sector biotecnológico con la producción de recombinantes en China, aprovechando las sinergias con la infraestructura de CyT y con la producción local de biológicos veterinarios.

Los mercados de productos farmacéuticos, y en particular los biotecnológicos, enfrentan altos grados de incertidumbre tecnológica, regulatoria y comercial que las empresas buscan atenuar a partir de sus estrategias y formas de organización. En los tres casos analizados las empresas reducen la incertidumbre tecnológica centrándose en la producción de biosimilares, en los cuales tanto las moléculas como los blancos terapéuticos son ampliamente conocidos, y los procesos son reproducibles a un costo menor que en los países desarrollados. En consecuencia, la incertidumbre se limita a los estudios clínicos, a la demostración de la biosimilitud y al escalado productivo. Esto requiere innovaciones biotecnológicas de proceso (desarrollo de sistemas de expresión y transferencia).

Si bien estas dinámicas macroeconómicas no llegan a revertir el carácter deficitario del balance comercial sectorial, reflejan efectos sistémicos que, si se generalizan, pueden promover la emergencia de una industria biotecnológica local que sea capaz de adoptar (y adaptar) en su fase temprana moléculas ya conocidas, o bien desarrollar nichos. Este sendero presenta importantes diferencias sistémicas con el de los países desarrollados, principalmente en términos de la forma en que se manifiesta la coevolución entre los cambios institucionales y tecnológicos. Frente a la distinta configuración y magnitud de los mercados de productos y capitales, así como de los presupuestos de ciencia y tecnología, el sistema local presenta ciertas particularidades que conviene destacar:

1. La importancia de una base local de conocimientos en biociencias y de los recursos humanos formados en las universidades públicas. El análisis de los casos seleccionados nos permite concluir que la emergencia de una industria biotecnológica en Argentina se encuentra asociada en primera instancia, a la existencia en el país de una importante infraestructura pública de C y T. Los institutos científicos y las universidades, además de asegurar a las empresas recursos humanos con competencias en biología molecular y otras tecnologías afines, han permitido la formación de grupos de investigación altamente capacitados para el descubrimiento y desarrollo de nuevas drogas, tal como lo reflejan los casos de Biosidus y Chemo.
2. La importancia de los grupos farmacéuticos que les dan origen. Ante la ausencia o el débil desarrollo del mercado de capitales y de capitales de riesgo, los mecanismos de selección internos a los grupos predominan sobre los mecanismos de mercado. Las empresas establecidas (*incumbents*) juegan un rol clave desde una etapa temprana del surgimiento del sector, aportando los recursos financieros necesarios e interviniendo en las decisiones del portafolio de productos y competencias biotecnológicas a desarrollar.
3. Los cambios en los mecanismos de selección institucionales. Estos cambios condicionaron en última instancia las mencionadas variaciones en la configuración de competencias de los grupos. El interés de las grandes farmacéuticas locales en invertir parte de sus excedentes en actividades biotecnológicas se encuentra asociado a las oportunidades abiertas por los cambios en el régimen de incentivos sectorial. Por un lado, el reforzamiento de la legislación de propiedad intelectual en Argentina hace que comience a ser poco viable la estrategia basada en la formulación de medicamentos con patentes vigentes. Por otro, la expiración de las patentes de las primeras oleadas de productos biotecnológicos les posibilita entrar a un mercado internacional en expansión como es el de los biosimilares o de ciertos nichos para tratamientos específicos.
4. Formas de organización que permiten coordinar las distintas actividades de la cadena de valor. Este es un aspecto central en actividades de alta complejidad como lo son las biotecnológicas. Es aquí donde se evidencia la principal divergencia entre los tres casos analizados. La forma de organización varía según el grado de madurez de las tecnologías, la complejidad de las moléculas y el grado de involucramiento en el descubrimiento. Mientras que Biosidus adopta un modelo altamente integrado, Amega externaliza a partir de contratos parte de las actividades clínicas y de producción, y Chemo se encuentra a mitad de camino a partir de una división del trabajo en el marco de *joint-ventures* con empresas nacionales e internacionales.

Estas evidencias permiten responder a la pregunta de este artículo referida a los factores que definen las formas de organización particulares en las experiencias exitosas en biotecnología para la salud humana. Si bien existen determinantes particulares –*mix* de productos diferentes y distintos momentos del ciclo tecnológico en el que emergen–, todos los casos presentan características comunes en cuanto a

la fuente de conocimiento científico y la preeminencia de ciertas ventajas particulares como punto de partida de sus senderos evolutivos.

Estas conclusiones preliminares permiten plantear un conjunto de interrogantes de importancia respecto de la evolución futura del sector, interrogantes que constituyen a la vez una agenda de investigación:

- Las estrategias y formas de organización basadas en la inserción internacional a partir de biosimilares, ¿posibilitarán avanzar hacia biosimilares más complejos y, en especial, hacia nuevos productos innovadores?
- Ante la multiplicación de los conocimientos y competencias de las nuevas oleadas de biología molecular, ¿los cambios organizacionales se orientarán hacia estructuras más integradas, hacia la externalización de actividades o etapas, o hacia nuevas modalidades de organización en red?
- ¿Cuáles son los cambios institucionales necesarios para responder en esa dirección? ¿Qué configuración de los derechos de propiedad intelectual? ¿Qué modalidades de aprobación? ¿Qué configuración del sistema de salud pública?
- ¿En qué medida las empresas avanzarán hacia un modelo de articulación entre I+D y producción en una base nacional? o ¿aprovecharán las ventajas de la infraestructura nacional de CyT para avanzar en un proceso de transnacionalización?

Responder este conjunto de interrogantes requiere avanzar en una mayor comprensión de la fracción de capital que domina la orientación estratégica de los *holdings* controlantes de las empresas analizadas: si son capitales industriales, la coherencia entre los distintos activos-empresas será mayor; si es el capital comercial, serán los activos “aguas abajo” los priorizados; en fin, si domina la valorización financiera la estructura organizacional conglomeral prevalecerá sobre toda coherencia tecnoeconómica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGUIAR, D., FRESSOL, M. y THOMAS, H. (2006): *Del laboratorio de investigación al laboratorio de producción. La construcción de una empresa de biotecnología recombinante en un país subdesarrollado*, VI Jornadas ESOCITE.
- ARUNDEL, A., CRESPI, G., y PATEL, P., (2006): *Biotechnology*. Scoping Paper, Europe Innova.
- BERCOVICH, N. y KATZ, J. (2009): *Biología y economía política: estudios del caso argentino*. CEAL, CEPAL, Buenos Aires.
- BISANG, R., GUTMAN, G., LAVARELLO, P., SZTULWARK, S. y DÍAZ, A. (2006): *Biología y desarrollo. Un modelo para armar en la Argentina*. Prometeo, UNGS, Buenos Aires.
- BRUSONI, Stefano, PRENCIPE, Andrea y PAVITT, Keith (2000): "Knowledge Specialization and the Boundaries of the Firm: Why Do Firms Know More Than They Do?" Presentado en la conferencia Knowledge Management: Concepts and Controversies, Warwick University, Warwick, 10-11 February.
- CEP, CENTRO DE ESTUDIOS PARA LA PRODUCCIÓN (2008): "La industria farmacéutica en la Argentina: goza de buena salud". Secretaría de Industria, Comercio y PyME, Buenos Aires.
- CIMOLI, M. y PRIMI, A. (2007): "Technology and intellectual property: a taxonomy of contemporary markets for knowledge and their implications for development", ECLAC-WIPO Regional Experts' Meeting on IP Systems and Technological, Management in Open Economies: towards a strategic vision for Latin America, CEPAL, Santiago de Chile.
- COCKBURN, I. y STERN, S. (2010) "Finding the Endless Frontier: Lessons from the Life Science Innovation System for Technology Policy", *Capitalism and Society*, vol. 5, Issue 1, 2010.
- CORIAT, B. y ORSI, F. (2002): "Establishing a new intellectual property rights regime in the United States": Origins, content and problems. *Research Policy*, 31: 1491-1500.
- CORIAT, B., ORSI, F. y WEINSTEIN, O. (2003): "Does Biotech Reflect a New Science-Based Innovation Regime?", *Industry and Innovation*, vol. 10, Nº 3, 231-253, ABI/INFORM Global.
- CHANDLER, A. (1969): "Strategy and Structure Chapters in the History of the American Industrial Enterprise". The MIT Press.
- DE DESAI, J., (2009): "Bridges that Indian Biosimilar Makers must cross to prosper in International Markets". GEN, Aug 7, EGA.
- DÍAZ, A., KRIMER, A. y MEDINA, D. (2006): "Salud Humana: de la industria farmacéutica a los biofármacos", en Bisang, Gutman *et al.* (comp.). op.cit.
- DOSI, G. (1988): "The nature of innovation" en *Technical Change and Economic Theory* (ed.), Pinter, Londres.
- EGA, EUROPEAN GENERIS MEDICINES ASSOCIATION: www.egagenerics.com.
- GUTMAN, G. (2010): "Hacia una tipología de empresas biotecnológicas en Argentina". Documento de Trabajo Nº 1, en www.ceur-conicet.gov.ar.
- GUTMAN, G. y PETELSKI, N. (2010a): "Amega Biotech. Desarrollo de biosimilares a partir de una organización empresarial en red", Proyecto PICT 1833 "Potencialidades de la biotecnología para el desarrollo industrial en Argentina". Mimeo.
- GUTMAN, G. y PETELSKI, N. (2010b): "Biosidus. El caso de una empresa biotecnológica pionera en América Latina en la producción de biosimilares", Proyecto PICT 1833 "Potencialidades de la biotecnología para el desarrollo industrial en Argentina". Mimeo.
- GUTMAN, G. y LAVARELLO, P. (2010): "Desarrollo Reciente de la Moderna Biotecnología en el sector de Salud Humana". Documento de Trabajo Nº 3, en www.ceur-conicet.gov.ar
- GUTMAN, G., LAVARELLO, P. y ROISINBLIT, D. (2006): La promoción pública de actividades de investigación y desarrollo en biotecnología en Argentina, Bisang., Gutman, *et al.*, op.cit.
- HOPKINS, M., MARTIN, P., NIGHTINGALE, P., KRAFT, A., MAHDIA, S. (2007): "The myth of the biotech revolution: An assessment of technological, clinical and organizational change", *Research Policy*, 36 (2007) 566-589.
- LAVARELLO, P. y CAPPÀ, M. A. (2010): "El caso de desarrollos oncológicos de CHEMO-UNQ: internacionalización a partir de las complementariedades locales entre los sectores de sanidad animal y salud humana", Proyecto PICT 1833 "Biotecnología y desarrollo industrial en Argentina". Mimeo.
- LAVARELLO, P. (2004): "Estrategias empresariales y tecnológicas de las firmas multinacionales de las industrias agroalimentarias argentinas durante los años 90", *Desarrollo Económico*, Nº174, julio-septiembre, vol. 44.
- LAVARELLO, P. (2001): "Investissement direct étranger et système sectoriel d'innovation: le cas de l'industrie agroalimentaire". Thèse de Doctorat, Paris XIII.
- NELSON, R. (1994): "The Co-evolution of Technology, Industrial Structure, and Supporting Institutions" *Industrial and Corporate Change*, Vol 3, Issue 4, page 47-63
- NELSON, R. y WINTER, D. (1982): "An evolutionary theory of economic change", Harvard University Press.
- ORSENIGO, L. (1999): *The Emergence of biotechnology*, New York, St Martin's Press.

- PAVITT, K. (1998): "Technologies, Products and Organization in the Innovating Firm: What Adam Smith Tells Us and Joseph Schumpeter Doesn't", *Industrial & Corporate Change*, 1998, 7(3), pp. 433-52.
- PISANO, G. (2006): *Science Business. The Promise, the Reality and the Future of Biotech*, Harvard Business School Press, Boston, Massachusetts.
- SAVIOTTI, Pier Paolo (2002): "The Knowledge-Base of the Firm in Biotechnology Based Sectors: Properties and Performance", *Revista Brasileira de Inovação*, 2002, pp. 129-66.
- VAN BEUZEKOM, B. y ARUNDEL, A. (2006): *Biotechnology Statistics*, OECD, Paris.
- WINTER, S., TEECE, D. y Dosi, G. (1990): "Les frontières des entreprises : vers une théorie de la cohérence de la grande entreprise", *Revue d'économie industrielle*, vol. 51, N° 51, pp. 238-254.
- ZIKA, E., PAPATRYFON, I., WOLF, O., GÓMEZ-BARBERO, M., STEIN, A. y BOCK, A.-K. (2007): *Consequences, opportunities and challenges of modern biotechnology in Europe*. JRC Reference Reports, European Commission. Luxembourg, Institute for Prospective Technological Studies.

RESUMEN

En Argentina un conjunto de empresas del sector de salud humana logró entrar tempranamente como productores de biosimilares en los mercados biofarmacéuticos mundiales. La forma de organización y la articulación con la infraestructura local de ciencia y tecnología jugaron un rol central en las estrategias de estas empresas en un contexto institucional poco favorable para enfrentar las incertidumbres –tecnológicas, regulatorias o comerciales– asociadas con este

tipo de producciones. El artículo examina las estrategias de un conjunto de firmas seleccionadas, a partir de estudios de casos. Se postula que la organización de las empresas locales en grupos económicos, y su articulación en redes públicas y privadas, les posibilita sobrepasar los obstáculos que enfrentan las firmas biotecnológicas innovativas en países periféricos, permitiéndoles generar ventajas tecnológicas y financieras.

SUMMARY

In Argentina, some biotechnology firms functioning in the human health sector managed to enter into the biosimilars segment of global biopharmaceutical markets at an early stage. These firms' forms of organization and their articulation with local science and technology infrastructure have played a key role in the development of business strategies in an institutional context not particularly favourable for the resolution of the particular risks and

uncertainties –be they technological, regulatory, or commercial– associated with these productions. This paper examines the strategies of selected firms, using case studies. It postulates that firm organization in economic groups, and the articulation in public/private networks enables local firms to successfully surmount the obstacles faced by innovative biotechnology firms in peripheral countries, which leads in turn to the achievement of technological and financial advantages.

REGISTRO BIBLIOGRÁFICO

GUTMAN, Graciela E. y LAVARELLO, Pablo José

"Formas de organización de las empresas biotecnológicas en el sector farmacéutico argentino". *DESARROLLO ECONÓMICO - REVISTA DE CIENCIAS SOCIALES* (Buenos Aires), vol. 51, N° 201, abril-junio 2011 (pp. 81-105).

Descriptor: <Empresas biofarmacéuticas> <Industria farmabioteconológica> <Estructura organizativa> <Argentina>.