Pablo Lavarello, Graciela Gutman, Sebastián Sztulwark
(Coordinadores)

EXPLORANDO EL CAMINO DE LA IMITACIÓN CREATIVA:

La industria biofarmacéutica argentina en los 2000

libro
puntolibro.com

CEUR
CONICET

EXPLORANDO EL CAMINO DE LA IMITACIÓN CREATIVA:

La industria biofarmacéutica argentina en los 2000

Pablo Lavarello, Graciela Gutman, Sebastián Sztulwark
(Coordinadores)

EXPLORANDO EL CAMINO DE LA IMITACIÓN CREATIVA:

La industria biofarmacéutica argentina en los 2000

libro
puntolibro.com

CEUR
CONICET

Lavarello, Pablo
Explorando el camino de la imitación creativa : la industria biofarmacéutica argentina en los 2000 / Pablo Lavarello ; Graciela Gutman ; Sebastián Sztulwark. - 1a ed . - Ciudad Autónoma de Buenos Aires : Ed. Carolina Kenigstein, 2018.
206 p. ; 23 x 16 cm.

ISBN 978-987-42-5985-1

1. Biotecnología. I. Gutman, Graciela II. Sztulwark, Sebastián III. Título
CDD 660.6

Proyecto CEUR-CONICET "Estrategias empresariales frente a la revolución biotecnológica: el caso de la industria biofarmacéutica en Argentina", que recibió un subsidio PICT 2034 Convocatoria 2012 de la Agencia Nacional de Políticas de Ciencia y tecnología (MINCyT), bajo la coordinacion de Pablo Lavarello; la participación de Graciela Gutman, Sebastián Sztulwark y Alberto Díaz como investigadores responsables y, como investigadores y asistentes del proyecto, de Santiago Juncal, Matías Mancini, Mariel de Vita Mariana Versino, Evelin Goldstein, Mariana Minervini, Juan José Pita, Fernando Correa, Mirta Levis y Sonia Tarragona.

1ª edición: enero de 2018

ISBN: 978-987-42-5985-1

2018 © PuntoLibro
Gualeguaychú 1513 - (1416) CABA
libropunto@gmail.com
República Argentina

Hecho el depósito que establece la ley 11.723

Se prohíbe la reproducción total o parcial, por cualquier medio electrónico o mecánico incluyendo fotocopias, grabación magnetofónica y cualquier otro sistema de almacenamiento de información, sin autorización escrita del editor.

Contenido

Introducción 9

Sección 1: Panorama internacional

Capítulo 1
Crisis y recomposición de la industria biofarmacéutica mundial:
¿existen espacios estructurales para los países en desarrollo? 15
Pablo Lavarello, Graciela Gutman, Sebastián Sztulwark

Sección 2: Estrategias nacionales

Capítulo 2.1
Imitación creativa en países de industrialización tardía:
enseñanzas del caso de los biosimilares en Corea e India 47
Sebastián Sztulwark, Matías Mancini, Santiago Juncal, Pablo Lavarello

Capítulo 2.2
Biotecnología para salud humana, estrategias de desarrollo
y políticas públicas. Brasil 2004-2016.....65
Carlos Bianchi, Carlos Torres Freire

Capítulo 2.3
Política industrial y tecnológica para el *catching up* biotecnológico:
enseñanzas de México 81
Federico Stezano

Sección 3: La industria biofarmacéutica en Argentina

Capítulo 3
La emergencia de la industria biofarmacéutica argentina:
política industrial y marco regulatorio durante los 2000 97
Graciela Gutman, Pablo Lavarello

Capítulo 4
Capacidades biotecnológicas y estrategias de las firmas:
resultados de la encuesta a las empresas biofarmacéuticas argentinas 125
Pablo Lavarello, Graciela Gutman, Alberto Díaz, Matías Mancini,
Mariana Minervini, Mariel de Vita

Capítulo 5
Estrategias imitativas y trayectorias heterogéneas de aprendizaje
en la industria biofarmacéutica argentina: estudios de caso 165
Pablo Lavarello, Graciela Gutman

Conclusiones 183

Bibliografía 189

Introducción

Uno de los mitos fundantes de la Argentina moderna es que, más allá del posible derrumbe económico inminente, siempre "una buena cosecha nos puede salvar". Un don de la naturaleza sobre el cual construir una Argentina potencia. Pero el fin de modelo primario exportador, agotado no solo por sus limitaciones internas, sino por el cambio en la dinámica del capitalismo mundial, supuso poner en cuestión el mito fundante: la buena cosecha no salva a todos, solo a unos pocos. Es necesario industrializar.

La escena se repite. La crisis de la industrialización argentina de posguerra, no solo por sus limitaciones internas (que no eran pocas) sino también por un nuevo cambio en la dinámica del capitalismo mundial (nuevas relaciones de fuerza), vuelve a poner en primer plano la pregunta sobre cómo pensar la Argentina potencia. La antinomia primario-industrial aparece como incapaz de nombrar aquello que produce antagonismo social en una etapa histórica en la que la autoridad se desplaza hacia el discurso de la ciencia. Y emerge una nueva promesa de salvación: la biotecnología. Los mitos no desaparecen, se transforman.

En este libro nos proponemos pensar la biotecnología sin renunciar a lo que tiene de complejo y, por lo tanto, de perturbador: el hecho de representar un corte mayor en las potencias productivas y sociales de la humanidad y, al mismo tiempo, vehículo de una reestructuración capitalista que la conduce, la limita y la empobrece. Un escenario global en el que se actualizan, sobre nuevas bases, viejas formas de establecer una jerarquía mundial, pero que (bien leído) puede ser un punto de partida para la construcción de una trayectoria productiva nacional diferente.

La biotecnología surge desde fines de los setenta como promesa de un nuevo paradigma tecnológico que viene a refundar las bases técnicas de acumulación de las industrias químicas. En ese sentido la magnitud de la promesa debe ser entendida a partir de su potencial para superar los límites que enfrenta el modo de producción capitalista. Es útil revalorizar las enseñanzas de Marx en los tomos II y III de *El Capital* respecto al rol de la química en el desarrollo contradictorio de dicho modo de producción. Es allí que es posible apreciar la importancia de las industrias basadas en la ciencia sobre el tiempo de rotación de capital y la duración del ciclo total de producción, así como las exigencias de contrarrestar el encarecimiento de los elementos del capital constante, del cual las materias primas son una parte constitutiva.

En ese marco es posible comprender como las sucesivas revoluciones de la biología molecular abrieron importantes oportunidades para afrontar el doble problema de la duración del proceso de I+D y de manufactura (esto es, el tiempo de rotación de capital) y las exigencias en el aprovisionamiento de materias primas a escala industrial.

Su potencial radica en que prácticamente todas las moléculas biológicas pueden ser obtenidas por vías biotecnológicas con costos sensiblemente menores que los métodos extractivos, o que gran parte de los desarrollos de los productos químicos pueden ser acelerados a través de la utilización de procesos biotecnológicos. Esto permite colocar a la biotecnología en la historia de las relaciones entre la ciencia, la tecnología y la producción capitalista.

Aun si no se han alcanzado las potencialidades de los bioprocesos de contrarrestar la caída de la tasa de ganancia a través de su reemplazo del paradigma petróleo-intensivo, la biotecnología ha generado sucesivas oleadas de entrada de nuevas empresas y productos (y burbujas en los mercados financieros). Dinámica schumpeteriana que no se ha traducido en el desplazamiento, sino parcial, de los grandes grupos de base química por parte de nuevas empresas biotecnológicas. La centralización del capital ha tenido como claros exponentes los grupos farmacéuticos en tanto constituyen los capitales con mayor capacidad de absorber las nuevas oleadas biotecnológicas a través de su estrecha articulación con la base científica, los capitales financieros de riesgo y el acceso privilegiado a mercados altamente regulados como el de medicamentos.

La preeminencia de los grupos no se encuentra exenta de oportunidades transitorias para aquellos países en desarrollo que se hayan planteado una estrategia a partir del sector. En este sentido, la biotecnología viene a modificar las condiciones de entrada a la industria farmacéutica, abriendo sucesivos y breves espacios estructurales en la acumulación a escala global. El reconocimiento de la existencia de períodos más o menos breves de reconfiguración de las condiciones de entrada a los mercados oligopólicos mundiales nos llevan a resignificar las denominadas "ventajas del atraso" señaladas por Gerchenkron para explicar las experiencias de industrialización tardía de Francia, Alemania y Rusia en el siglo XIX. Ventajas que en tanto requerían alcanzar altas escalas de inversión, solo podían ser aprovechadas en la medida que los países en desarrollo asumieran instituciones de financiamiento muy diferentes a las existentes en los países desarrollados.

La intuición gerchenkroniana asume nuevas formas, dada la centralidad de la I+D en el marco de las revoluciones biotecnológicas. Las condiciones de entrada se encuentran menos asociadas a la magnitud de inversión en nuevas plantas que a nuevos umbrales como lo son la tecnología y, fundamentalmente, el aprendizaje necesario para superar las barreras regulatorias. Los países que busquen aprovechar las "ventajas del atraso" requieren estrategias nacionales, y las instituciones en las que se apoyan no solo son muy diferentes a las de los países desarrollados sino también a las que se adoptaron en fases previas de ascenso industrial de países en desarrollo. Esto nos permite sostener que existen estrategias nacionales que pueden desatar retroalimentaciones virtuosas de cambio estructural, y otras, inspiradas en condiciones muy diferentes, que pueden llevar a trampas de bajo crecimiento.

Trabajos previos han abordado la problemática de la difusión de la biotecnología en países en desarrollo[1]. En particular, otros han abordado su rol central en los procesos

1. Ver, entre otros, Bisang, R., Gutman, G., Lavarello, P., Sztulwark, S. y Díaz, A. (2006), *Biotecnología y Desarrollo. Un modelo para armar en la Argentina*, Prometeo, Buenos Aires.

de diversificación propios de la industrialización en estos países[2]. Hemos visto como dicho rol central se encuentra entrampado en un dilema estructural: si la Argentina se consolida como rápido difusor de paquetes biotecnológicos importados aprovechando el tamaño de su sector agrícola o si se inserta a partir de desarrollos imitativos (o innovativos) propios a partir de una industria como la biofarmacéutica. Mientras que el primer camino se encuentra bloqueado por la ausencia de un núcleo de empresas con capacidades propias de I+D, el segundo enfrenta los límites de tamaño de un sistema de salud altamente fragmentado y cooptado por las empresas multinacionales.

Si bien el análisis de las condiciones políticas y sociales para el diseño de una configuración institucional que permita superar este dilema van más allá de esta investigación (y en general de todo intento de diseño tecnocrático), en este libro nos proponemos identificar los espacios estructurales para la inserción de la Argentina a partir de las capacidades de la industria biofarmacéutica. Con este objetivo nos apoyamos en los resultados del proyecto de investigación desarrollado en el CEUR-CONICET entre los años 2013 y 2016, el que contó con un subsidio de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica del MINCyT[3].

La Argentina se encuentra entre los pocos países en desarrollo que cuentan con una industria biofarmacéutica productora de biotecnología, dada la existencia en el espacio nacional de un umbral mínimo de conocimientos científicos y de experiencia en bioprocesos.

Esto requiere un esfuerzo conceptual que complejice la intuición gerchenkroniana del desarrollo. Si en los procesos de industrialización tardía del siglo XIX las ventajas del atraso estaban asociadas a la menor incertidumbre técnica que posibilitaba la rápida adopción de procesos a escala intensivos, en el caso de la biotecnología las ventajas del atraso se dan en el marco de tecnologías no consolidadas. El carácter (aún) adolecente de la biotecnología se traduce en una elevada incertidumbre, por lo que da lugar tanto a sucesivas oportunidades de entrada para los países en desarrollo como a altos riesgos de quedar entrampados (*locked in*) en una mala trayectoria. Hecho que se ve reforzado por las crecientes barreras regulatorias que se encuentran (re) definiendo las condiciones de entrada en los mercados internacionales de productos biotecnológicos.

En el marco de esta problemática histórico-conceptual se plantea como interrogante de este libro si los países en desarrollo como Argentina ven acotados sus espacios estructurales, como lo fue en el caso de la farmoquímica, a la formulación de principios activos importados o si existen grados de libertad para insertarse como

---

2. Ver entre otros, Katz, J. y Bercovich, N. (1990). *Biotecnología y economía política: estudios del caso argentino*. Centro Editor de América Latina; Gutman, G. y Lavarello, P. (2014), *Biotecnología industrial en Argentina. Estrategias empresariales frente al nuevo paradigma*. Ed Letra Prima, CEUR-CONICET; Díaz, A. (2014) *Biotecnología en todos lados. En los alimentos, la medicina, la agricultura, la química… ¡ y esto recién empieza!*, Siglo XXI, Colección Ciencia que Ladra.

3. Proyecto CEUR-CONICET "Estrategias empresariales frente a la revolución biotecnológica: el caso de la industria biofarmacéutica en Argentina", que recibió un subsidio de la Agencia Nacional de Políticas de Ciencia y tecnología (MINCyT), bajo la coordinación de Pablo Lavarello; la participación de Graciela Gutman, Sebastián Sztulwark y Alberto Díaz como investigadores responsables y, como investigadores y asistentes del proyecto, de Santiago Juncal, Matías Mancini, Mariel de Vita Mariana Versino, Evelin Goldstein, Mariana Minervini, Juan José Pita, Fernando Correa, Mirta Levis y Sonia Tarragona.

imitadores tempranos o eventualmente como innovadores. Teniendo en cuenta que estas estrategias pueden adoptarse a partir de trayectorias diferentes, un segundo interrogante del libro es si la entrada como imitadores en un conjunto reducido de productos no limita la entrada (como imitadores o eventualmente innovadores) en una nueva generación de productos biotecnológicos.

A fin de responder estos interrogantes, en el capítulo 1 de este libro se adopta un abordaje metodológico histórico-estructural que combina el estudio de las condiciones históricas particulares de la industria biofarmacéutica mundial a inicios de los años 2000 con el desarrollo de un marco conceptual que rediscute las concepciones gerschenkronianas del desarrollo, a partir de los aportes de la literatura neoschumpeteriana del cambio tecnológico. De esta forma se busca identificar los cambios en las condiciones de entrada que definen los espacios estructurales (transitorios) de entrada de los países en desarrollo.

En los capítulos de la sección 2, las contribuciones de distintos investigadores avanzan en la identificación de estrategias nacionales (en caso de existir) de países que han logrado insertarse con distinto desempeño en los mercados internacionales de productos biofarmacéuticos. El análisis de las experiencias de la India, Corea, Brasil y México permite discutir si las estrategias adoptadas (o no) permitieron aprovechar las ventajas del atraso indagando cuáles fueron las condiciones institucionales que las posibilitaron.

En la sección 3 se busca responder a los interrogantes planteados a partir de un análisis en profundidad del caso argentino. En el capítulo 3 se parte indagando sobre cuáles fueron las políticas e instituciones detrás del desarrollo incipiente de la industria biofarmacéutica en Argentina.

El capítulo 4 complementa el análisis histórico-estructural realizado en los capítulos previos con los resultados de una encuesta a las empresas biofarmacéuticas argentinas, permitiendo identificar cuáles son las barreras, las capacidades y las estrategias de estas empresas en Argentina, así como cuáles son los umbrales de I+D y de ventas alcanzados por los distintos tipos de firmas. En el capítulo 5 se profundizan dichos resultados con un estudio de caso comparado de experiencias ideales identificadas a partir de la encuesta, que permite comprender cómo distintos tipos de estrategias dieron lugar a distintas trayectorias de aprendizaje y cómo esto afecta a las posibilidades de avanzar hacia productos y procesos más complejos en futuras oleadas de biotecnología.

La realización de este libro contó, junto a la participación de los autores de los distintos capítulos, con las valiosas contribuciones de investigadores que colaboraron en las distintas etapas de elaboración del mismo: Fernando Correa, Evelin Goldstein, Mirta Levis, Juan José Pita, Sonia Tarragona, y Mariana Versino. Se agradecen así mismo los aportes (y la paciencia) de directivos y técnicos de las distintas empresas encuestadas, de cámaras empresarias como CILFA, CAEME, COPERALA, y de organismos de CyT como el Programa de Empresas de Base Tecnológica dependiente de la Secretaría de Vinculación Tecnológica del CONICET, el Laboratorio de Cultivos Celulares de la Universidad Nacional del Litoral, el Laboratorio de Ingeniería Genética, Biología Celular y Molecular y el Laboratorio de Oncología Molecular de la Universidad Nacional de Quilmes, y la Fundación Leloir. Por su parte, se destaca la colaboración de Mariel de Vita en las tareas de recopilación y sistematización de la información.

Sección 1
Panorama internacional

Capítulo 1
Crisis y recomposición de la industria biofarmacéutica mundial: ¿existen espacios estructurales para los países en desarrollo?

Pablo Lavarello*, Graciela Gutman**, Sebastián Sztulwark***

Introducción

Las posibilidades de superar la condición periférica de los países latinoamericanos ha sido uno de los ejes de mayor discusión en la literatura del desarrollo de esta región desde mediados de los años 60. Las posiciones han manifestado un movimiento pendular desde el optimismo al pesimismo, llevando a conclusiones de política industrial y tecnológica radicalmente distintas. La evidencia histórica parecería convalidar la persistencia de asimetrías tecno-productivas e institucionales que redefinen los espacios de política de estos países.

La reproducción de las asimetrías entre el centro y la periferia no están exentas de posibilidades de cambio en la jerarquía entre países, posibilitadas por las dinámicas contradictorias de acumulación en el centro. Desde 2008-2009 se puso en evidencia una vez más que estas contradicciones que se manifiestan en la esfera financiera no tardan en llegar a la producción y el comercio (CEPAL, 2016). Dicha nueva crisis se revela en el incremento de los excesos de capacidad en diversas industrias, al mismo tiempo que se acelera un proceso de centralización del capital a escala global con una nueva oleada de adquisiciones y fusiones. Aún si no se evidencian signos claros de salida de esta crisis, es posible identificar en ciertas industrias procesos de "crisis y recomposición de los oligopolios" en los que se flexibilizan durante un tiempo transitorio las condiciones de entrada preexistentes y surgen nuevas barreras asociadas a las nuevas tecnologías (Delapierre y Mytelka, 1988; 2003). En este marco aparece como interrogante general el problema de cuáles son los espacios estructurales para el ascenso industrial de los países en desarrollo que impulsen políticas de promoción productiva en actividades estratégicas, esto es, en aquellas en las que existe un mayor potencial de acumulación.

Los autores pioneros de la literatura del desarrollo han planteado que bajo condiciones institucionales diferentes a las de Inglaterra, el país líder de la economía mundial de la época desde la mitad del siglo XIX hasta mediados del siglo XX, ciertos países de Europa y Estados Unidos lograron aprovechar las denominadas "ventajas económicas del atraso" asociadas a la incorporación de modernas técnicas de gran escala (Gerschenkron, 1968). Otros trabajos han mostrado cómo en algunos países de

* CEUR-CONICET.
** CEUR-CONICET.
*** IDEI-UNGS.

Asia oriental, la puesta en práctica de estrategias de imitación de tecnología importada posibilitó reducir las asimetrías tecnológicas respecto de los países líderes. Bajo grados de globalización de las industrias, brechas tecnológicas y condiciones geopolíticas muy diferentes a las de Europa y Estados Unidos, las experiencias asiáticas de Corea y Taiwán entre los años 60 y 80 dan cuenta de la actuación de estrategias de ascenso industrial basadas en el aprendizaje (Kim, 2001; Hikino y Amsdem, 1995).

En forma complementaria a estos trabajos históricos que se focalizan en las dimensiones tecnológica e institucional del desarrollo, el abordaje neo-schumpeteriano del cambio tecnológico ofrece un marco conceptual que posibilita discutir los pre-requisitos de dichos procesos de ascenso industrial (Pérez y Soete, 1988). Desde esta perspectiva, el período de transición entre distintos paradigmas tecnológicos abre una ventana de oportunidad transitoria para aquellos países que cuentan con una base de conocimientos, capacidad empresarial y una infraestructura tecnológica adecuada para absorber rápidamente las nuevas tecnologías. Estos trabajos hacen hincapié en las oportunidades asociadas a los ciclos de las tecnologías más que en las condiciones institucionales (y mucho menos en las simbólicas), ante las cuales se abren las posibilidades de ascenso industrial. Este recorte de la problemática presenta límites a la hora de analizar los espacios estructurales en el contexto de las revoluciones tecnológicas de las biotecnologías, en el que la incertidumbre es mayor que en los casos de la microelectrónica, tecnología en la que se basa la mayoría de los análisis de estos autores.

El énfasis en las oportunidades de las nuevas tecnologías hace perder de vista la alta incertidumbre tecnológica y regulatoria que se presenta al inicio del ciclo de la tecnología. A fin de evaluar las oportunidades y la incertidumbre de una estrategia nacional de inserción como imitador temprano en el campo de la biotecnología, es de relevancia analizar el proceso de emergencia de las nuevas tecnologías y la reconfiguración de la industria en los países del centro.

La biotecnología asume dinámicas muy diferentes a las de la microelectrónica y la metalmecánica predominantes en períodos previos. Dicha dinámica diferenciada obedece, por un lado, a las características propias de la tecnología y, por el otro, a las instituciones que modelan y condicionan dicha dinámica. En la biotecnología –a diferencia, por ejemplo, del desarrollo de una memoria DRAM o una TV digital– cada innovación de producto involucra una innovación de proceso (Pisano y Shih, 2012). A ello se suma que, como resultado del carácter pre-paradigmático de la biotecnología de salud humana, la trayectoria tecnológica no se encuentra consolidada en un patrón de resolución de problemas compartido en la industria, co-existiendo distintos sistemas de producción (Vermasvuori, Hurme, 2011; Pisano, 2006). Dicho carácter pre-paradigmático se ve reforzado por las características de una configuración institucional particular con epicentro en Estados Unidos, basada en el fuerte financiamiento estatal a la I+D y su valorización en los mercados financieros, que favorece la sucesión de oleadas de nuevas tecnologías y potenciales tratamientos sin estabilizarse en un patrón común de innovación (Coriat et al., 2003). Estos aspectos invitan a repensar los posibles espacios estructurales de entrada.

En este libro se parte de la hipótesis de que esta alta incertidumbre asociada al carácter pre-paradigmático se presenta como un límite pero también como una

oportunidad para las decisiones de entrada de nuevas empresas de países periféricos en la industria biotecnológica mundial. Ante la ausencia de un patrón de cambio tecnológico consolidado, se amplían las probabilidades de equivocarse pero también de aprovechar las ventajas de una entrada temprana como imitador. En particular, la indefinición de un patrón común de estándares técnicos y de propiedad intelectual aumenta la incertidumbre pero al mismo tiempo abre la posibilidad de promoción de la industrialización tardía a partir de una estrategia nacional que logre combinar las ventajas de la imitación temprana con la acumulación de capacidades tecnológicas a nivel local.

En ese contexto, se plantea como interrogante de este capítulo cuáles son, en países de industrialización muy tardía, los espacios estructurales de entrada frente a la emergencia de las biotecnologías, teniendo en cuenta las barreras que enfrentan las firmas de estos países.

El capítulo se organiza de la siguiente forma: en la sección 1 se presenta el marco conceptual partiendo de los abordajes de ciertos autores pioneros de la literatura del desarrollo, indagando cómo estos abordaron las posibilidades de ascenso industrial para los países de industrialización tardía y cómo los abordajes neo-schumpeterianos permiten repensar estas posibilidades frente a las características específicas de los nuevos paradigmas tecnológicos. En la sección 2 se analiza cómo la difusión de la biotecnología en salud humana posibilita la emergencia de nuevos segmentos en el mercado, discutiendo de qué manera afecta esto a la estructura del oligopolio mundial farmacéutico y si existen espacios posibles de entrada para firmas con estrategias imitativas. En la sección 3 se discute cómo surgen nuevas barreras a la entrada que limitan el desarrollo de este tipo de estrategias para presentar luego, en la sección 4, una tipología de empresas que operan en el mercado biofarmacéutico global buscando identificar para cada tipo de empresa las ventajas tecnológicas y/o de escala que les permiten sortear estas barreras. El capítulo finaliza con un resumen de los principales resultados y una propuesta de espacios estructurales hacia los cuales puede orientarse una estrategia nacional de ascenso industrial.

1. Marco conceptual: el ascenso industrial frente a los nuevos paradigmas tecnológicos

La discusión sobre el ascenso industrial o productivo (*upgrading* según la terminología que se impuso en los últimos años[1]) tiene amplios antecedentes en la literatura sobre desarrollo económico que se remontan, por ejemplo, a los aportes pioneros de autores como List o Hamilton. Sin embargo, es con el surgimiento de la Economía del Desarrollo de la posguerra de la Segunda Guerra Mundial que se construyen los cimientos conceptuales fundamentales para pensar la especificidad de la industrialización en una situación de subdesarrollo (Hirschman, 1980).

1. En este trabajo se asume que un proceso de *upgrading* es la manifestación en la jerarquía de una estructura global de producción, de un proceso de construcción de capacidades tecnológicas y productivas que permite avanzar hacia los segmentos económicos de vanguardia mundial.

Un punto de inflexión en este debate lo constituye el aporte de Gerschenkron (1968) sobre la industrialización tardía. El autor plantea, tomando como base un estudio comparativo de la industrialización de Alemania, Francia y Rusia en la segunda mitad del siglo XIX respecto del sendero seguido tempranamente por Inglaterra, que los países que se integran tardíamente al desarrollo industrial enfrentan una situación estructuralmente diferente a la que sigue el país líder.

Aunque el punto de partida sea una situación económicamente adversa, existen "ventajas económicas del atraso" relativas a la posibilidad de imitar las técnicas productivas desarrolladas por el país líder y emprender, sobre estas bases, un proceso acelerado de industrialización. El desafío para estos países consiste en que, para hacer lo mismo que el país líder (imitándolo) pero en una situación distinta (condición *tardía* de la industrialización), se requieren condiciones institucionales diferentes que es preciso construir. Hacer lo mismo cuando ya existe un liderazgo industrial consolidado exige un sendero de acumulación de capacidades diferentes[2].

La estrategia de tipo imitativa constituye el modelo clásico de industrialización tardía. En sus fundamentos conceptuales encontramos que lo decisivo de esta vía de ascenso industrial consiste en el cierre de la brecha de productividad respecto al país líder. Pero la naturaleza de esa brecha de capacidades "de producción" es diferente a la que se presenta en relación a las capacidades "de innovación"[3] de los distintos países para conquistar y sostener el liderazgo industrial que se juega, de una manera decisiva, en la capacidad de imponer en el mercado un nuevo diseño dominante[4]. De este modo, existe una segunda vía de ascenso productivo para los países de industrialización tardía que se determina a través de la brecha de innovación y que depende, ya no de la eficiencia en la producción de bienes existentes, sino de la capacidad de crear nuevos productos y formas de producción a través de un avance en el umbral de conocimiento existente a nivel mundial (Altenburg et al., 2008).

El país que constituye el ejemplo clásico del pasaje de una vía imitativa a otra de tipo innovativa es Estados Unidos durante el siglo XX. Tal como lo explican Nelson y Wright (1992), Estados Unidos comenzó a disputarle el liderazgo mundial a Inglaterra, en una primera etapa, sin el dominio de capacidades tecnológicas avanzadas. Lo que tenía a su favor, en cambio, era la capacidad para explotar económicamente el conocimiento creado por el país líder. Su ventaja inicial era de tipo imitativa,

---

2. El autor focaliza su estudio en la cuestión del financiamiento del desarrollo. Mientras Inglaterra, por su propia condición de líder temprano, pudo utilizar como mecanismo básico la reinversión de utilidades, los casos de Alemania y Francia dan cuenta de la "innovación institucional" de la Banca de Inversión, herramienta necesaria para movilizar en poco tiempo una masa de capital muy grande. En el caso de Rusia, un país de una industrialización aún más tardía, la magnitud y naturaleza de la tarea demandaba una nueva "innovación institucional": la planificación centralizada a nivel estatal de la inversión productiva (Gerschenkron, 1968).

3. Las capacidades de producción son aquellas que se orientan fundamentalmente hacia el uso y la adaptación del conocimiento existente. En cambio, las capacidades de innovación tienen como núcleo la adquisición, creación, procesamiento y acumulación de *nuevo* conocimiento (Bell y Pavitt, 1995).

4. El concepto de "diseño dominante" se lo utiliza en el sentido de Abernathy y Utterback (1978), esto es, como la arquitectura básica de un producto que se ha convertido en el estándar del mercado aceptado en una categoría específica del producto.

aprovechando la facilidad para el acceso a la tecnología importada, un creciente y amplio mercado interno, innovaciones organizacionales en la empresa, un desarrollo de infraestructura y acceso a recursos naturales, entre otros factores. Pero a partir de los años 50 y 60, ese país da un nuevo impulso a su industrialización a partir de la construcción de un nuevo modelo de innovación basado en el fuerte apoyo público a la inversión en I+D sobre cuyas bases despliega su liderazgo tecnológico mundial durante el período de posguerra.

Por su parte, Carlota Pérez (2001) enfatiza que los procesos orientados al cierre de la brecha de capacidades de innovación para los países menos desarrollados dependen del ciclo de vida de la tecnología y de su dinámica en el marco de un nuevo paradigma tecno-económico. Un nuevo paradigma tecno-económico refiere a *clusters* de nuevas tecnologías (ejemplo: síntesis química, producción electromecánica y, a partir de los 80, microelectrónica) (Freeman y Pérez, 1988). Un cambio de paradigma tecno-económico implica cambios generales y profundos en el sistema económico involucrando la utilización intensiva de insumos críticos abundantes y de bajo costo (petróleo barato en el paradigma de la síntesis química y la electromecánica y procesamiento de información en el paradigma de la microelectrónica).Cambios que implican nuevos sectores líderes cuya tecnología, principios de organización e infraestructura conducen a un rejuvenecimiento del sistema económico en su conjunto (Freeman y Pérez, 1988). Desde la perspectiva más acotada de una industria, ciertos autores presentan el concepto de "paradigma tecnológico" que se asocia al concepto de "trayectoria tecnológica". El mismo involucra un ejemplar –un artefacto o un diseño dominante – que será desarrollado y mejorado como un auto, un semiconductor, una semilla, una célula animal clonada, cada uno con sus características tecno-económicas específicas) y un conjunto limitado de heurísticas de búsqueda y de resolución de problemas tecno-económicos que definen la trayectoria (Dosi, 1988).

Existen posibilidades de entrada para los países en desarrollo en los momentos de transición entre tecnologías y/o cuando el paradigma tecnológico está en su fase adolescente (Pérez, 2001). Esto es, en su fase "pre-paradigmática", cuando el diseño dominante, heurísticas y nuevos procesos aún no están definidos. Es allí cuando existen posibilidades para los países en desarrollo de entrar a partir de una estrategia imitativa que no solo les permita reducir las brechas de productividad en un proceso de *catching up* sino que les posibilite generar un "salto tecnológico" (*leapfrogging*) hacia una estrategia innovadora.

La experiencia de la industrialización "muy tardía"[5] de los tigres asiáticos plantea ciertos límites a esta estrategia y abre nuevas perspectivas históricas en el estudio de las vías de ascenso industrial o productivo de los países en desarrollo. En efecto, tal como lo explican Hikino y Amsdem (1995), la existencia de barreras a la entrada infranqueables de naturaleza tecnológica (complejidad de la innovación) e institucional (existencia de derechos de propiedad intelectual sobre las nuevas tecnologías) torna inviable, para los países de industrialización "muy tardía", el despliegue de la estrategia innovativa

5. Hirschman (1968) define a los países de industrialización "muy tardía" como aquellos que avanzaron en procesos de desarrollo industrial a partir de la segunda mitad del siglo XX.

que habían seguido previamente países como Alemania o Estados Unidos. En un marco histórico de este tipo, estos países siguieron una vía diferente que los autores denominan "estrategia de aprendizaje". Esta alternativa se basó en el desarrollo de capacidades de producción en tecnologías adolescentes, con un foco en la innovación de procesos sin el dominio de la innovación avanzada de producto. Se trata de una estrategia imitativa cuya trayectoria no se orienta a la innovación de frontera mundial sino a explotar, aprovechando las ventajas que surgen con el desarrollo del ciclo de vida de una tecnología, modalidades de acumulación diferentes a las del país líder. Kim (2001) distingue distintas modalidades de aprendizaje. A diferencia de la estrategia innovativa (que se apoya en la investigación, en la exploración de nuevo conocimiento de frontera), las estrategias de aprendizaje pueden ser de tipo "duplicativa" (sustentada en procesos de *learning by doing* o experiencia productiva) o de "imitación creativa", esto es, de trayectorias que se apoyan en el conocimiento de frontera existente a nivel mundial para desarrollar nuevos atributos de producto o de proceso.

Como sugiere Kim (1997), inspirado en la idea de ciclo de innovación de Utterback y Abernathy (1975), las estrategias de aprendizaje plantean una secuencia inversa a la de innovación de frontera[6]. Los países de industrialización tardía partirían desde las fases maduras del ciclo de la industria, adquiriendo inicialmente capacidades productivas en el extranjero, luego asimilándolas y, eventualmente, mejorándolas en un esfuerzo adaptativo. En esta fase, que puede asociarse a una estrategia de "imitación duplicativa", la tecnología extranjera involucra el proceso de ensamblado en el que los esfuerzos tecnológicos se limitan a ciertas actividades de ingeniería de producción. En la segunda fase se adquieren tecnologías de desarrollo de proceso y de diseño de producto. En la tercer fase se invierte en I+D para desarrollar nuevas líneas de productos. Posteriormente Lee y Lim (2001) extienden este modelo planteando la posibilidad de saltar etapas (*stage skipping*) partiendo de las etapas de transición en las que predominan el desarrollo de proceso y el diseño de producto

El despliegue de la moderna biotecnología a partir del último tercio del siglo XX pareciera indicar que su desarrollo estaría siguiendo un patrón diferente al analizado por Kim (1997, 2001) y Lee y Lim (2001). A más de 30 años de su emergencia, el paradigma biotecnológico, que tuvo como principal foco de oportunidades a la industria farmacéutica, no llega a constituirse en un conjunto coherente de conocimientos científicos y de diseños dominantes con reglas específicas para desarrollar y proteger las innovaciones que posibiliten la emergencia de patrones de cambio tecnológico a lo largo de ciertas trayectorias (Pisano, 2006). Esta situación, en la que se mantiene un carácter pre-paradigmático, presenta nuevos interrogantes para pensar históricamente el problema de la industrialización "muy tardía", en tanto la entrada como imitadores tempranos requiere llevar adelante aprendizajes en el marco de desarrollos tecnológicos aún no consolidados y sujetos a fuerte incertidumbre regulatoria.

6. En el modelo de Utterback y Abernathy (1975) las fases tempranas del ciclo se caracterizan por un alto ritmo de innovación de producto hasta que se selecciona un diseño dominante en el mercado y se pasa a una segunda fase en la que se establecen los parámetros de proceso. En la tercera fase, cuando el diseño dominante madura, la competencia se basa en innovaciones incrementales de proceso.

Como discutiremos en este capítulo, en industrias como las biofarmacéuticas, en las que las barreras regulatorias juegan un rol crucial, las posibilidades de ascenso industrial se encuentran asociadas a estrategias de imitación creativa en las fases iniciales de difusión de una nueva oleada tecnológica. A diferencia del modelo de Kim (1988), esta oportunidad se presenta en el momento en el que la tecnología aún es adolescente, no existiendo todavía una base de conocimientos coherente ni un conjunto generalizado de parámetros regulatorios. El vencimiento de patentes de varios productos biotecnológicos junto a la existencia de capacidades productivas en el campo biofarmacéutico en países de industrialización "muy tardía", pueden conformar un buen escenario para avanzar en la comprensión de nuevas modalidades de "imitación creativa", esto es, de despliegue de una estrategia que logre combinar las ventajas de la imitación con las de la construcción de un sendero autónomo de aprendizaje en alguno de los campos de conocimiento de mayor dinamismo a nivel mundial.

2. La industria farmacéutica mundial frente a las revoluciones de la biología molecular

En esta sección discutiremos cómo el cambio de paradigma tecnológico tras las revoluciones de la biología molecular, abrirá un período más o menos transitorio de crisis y reestructuración de la industria. Presentamos, de manera estilizada, la configuración de una nueva forma de división del trabajo en la industria farmacéutica y discutiremos, a fin de identificar los espacios estructurales de entrada de los países en desarrollo, cómo esto resultó –en mayor o menor grado– en una reestructuración de la industria farmacéutica en el marco de tecnologías que aún no llegaron a consolidarse.

2.1. Las promesas de la moderna biotecnología para la industria farmacéutica

La trayectoria tecnológica de la industria farmacéutica hasta los años 70 se basó en la exploración aleatoria de nuevas moléculas (*screening aleatorio)*. Esta heurística de desarrollo farmacéutico consistía en combinar y testear decenas de miles de moléculas para alcanzar una nueva sustancia farmacéutica que, para transformarse en una nueva droga, debía pasar por el testeo de su potencial terapéutico y de su calidad. Como consecuencia de la dificultad creciente para identificar nuevos blancos terapéuticos para un reducido número de moléculas, la I+D experimentó una caída sistemática en su productividad (Pisano, 2006; Munos, 2006)[7].

Como consecuencia del agotamiento de la trayectoria tecnológica preexistente, las revoluciones de la biología molecular surgen como gran promesa de oportunidades para recuperar la productividad de I+D (Pisano, 2006; Hopkins et al., 2007; Cockburn et al., 2010).

7. La productividad de la I+D se estima a partir del ratio de gastos en I+D y la cantidad de nuevas entidades moleculares aprobadas por la autoridad sanitaria de Estados Unidos, la Food and Drug Administration. La misma puede ser leída como la inversa del costo de I+D por nueva molécula.

En la "primera oleada" de la revolución biotecnológica, estas oportunidades se situaron en tres planos: (i) el asociado a la emergencia de nuevas *heurísticas de I+D*, modernas técnicas biotecnológicas que posibilitan la multiplicación de blancos terapéuticos hacia donde orientar los tratamientos a través de nuevas moléculas biológicas; (ii) el del desarrollo de ciertos *micro-organismos* –bacterias, levaduras y células animales– que a partir de la modificación de su ADN actúan como agentes en los bioprocesos a niveles de productividad significativamente mayores y más precisos que los métodos biológicos extractivos preexistentes; (iii) y *nuevos bioprocesos* basados en la reproducción por multiplicación celular de micro-organismos, caracterizados y controlados analíticamente a fin de mantener la actividad biológica y la calidad en los procesos de industrialización. De esta manera, la biotecnología abrió la posibilidad no solo de recuperar la productividad de la I+D frente a los límites de los procesos de síntesis química, sino también a través de nuevos procesos de manufactura superando los límites de las tecnologías extractivas y posibilitando pasar de la etapa de I+D a su manufactura y comercialización (Chesnais, 1985).

Esta combinación de nuevas heurísticas de I+D basadas en el ADN recombinante y nuevos (bio) procesos, fue el soporte material de la primera oleada de drogas biotecnológicas de los años 80. Esto dio lugar a una primera generación de productos biofarmacéuticos que, si bien ya se producían por procesos extractivos, ahora se producirían a partir de técnicas biotecnológicas. Este es el caso de la insulina utilizada en el tratamiento de diabetes, o la eritropoyetina utilizada como complemento de las diálisis y las quimioterapias que hasta ese momento se producían por métodos extractivos altamente costosos y con largos tiempos de producción. Con la biotecnología, estas moléculas podrán producirse industrialmente multiplicando la productividad de los bioprocesos a partir de su cultivo en células y del uso de técnicas de ingeniería genética. La difusión de estas técnicas fue abriendo paso al desarrollo para la manufactura por bioprocesos de nuevas proteínas recombinantes con efectos terapéuticos (como es el caso de los interferones alfa, beta, y gama[8] y de la interlukina 2).

Frustradas las expectativas de reducir los riesgos asociados a la aparición de efectos secundarios en la fase clínica del desarrollo de nuevas moléculas y como resultado de avances en el conocimiento, surge una nueva "segunda oleada" de biotecnologías entre 1986 y 1992 con mayor foco en la investigación que en el desarrollo de nuevos productos y sus manufacturas. La investigación se orientó a comprender los mecanismos básicos de las enfermedades y la identificación de moléculas pequeñas, que podían producirse mediante técnicas tradicionales de síntesis química (Hopkins et al., 2007), (ejemplo: desarrollando análogos mediante el diseño estructural de drogas o los modelos biológicos).

Durante los años 90, y hasta inicios de los años 2000, surge una tercera "oleada" basada en los avances en la genómica y el inicio de una nueva heurística

8. Los interferones se utilizan junto con la quimioterapia y la radioterapia en el tratamiento del cáncer. El interferón alfa está también indicado en el tratamiento de la hepatitis C y de la leucemia mielógena crónica, utilizándose habitualmente como interferón peguilado. El interferón β se utiliza en el tratamiento y control de la esclerosis múltiple.

de investigación apoyada en la automatización a alta velocidad (*High Troughput Screening*, HTS), y en el análisis de una gran masa de datos que profundizaba y a la vez hacía operativa la base de conocimientos de la I+D. Se pasa del modelo artesanal de desarrollo de una molécula por vez a un modelo de industrialización de la I+D que utiliza simultáneamente la genómica, la bioinformática, el HTS y la química recombinante, generando expectativas de aumentos notables en la productividad de la I+D (Pisano, 2006).

Es posible inferir que, mientras que la primera oleada de revolución biotecnológica implicó avances tanto en la I+D como en la manufactura, las dos oleadas siguientes se orientaron principalmente hacia la investigación. En estas últimas oleadas, las heurísticas de investigación se focalizaron en el descubrimiento de los principios de acción de las enfermedades, así como en la multiplicación de nuevos blancos y moléculas. La multiplicación por adición de nuevas oleadas aumentó la complejidad de la base de conocimiento, resultando hasta el momento en la ausencia de un patrón definido de resolución de problemas.

Ciertos autores asocian esta dinámica a la existencia de una configuración institucional basada en la denominada "monetización de la propiedad intelectual" que favorece la generación de nuevas promesas de tratamientos y drogas sin traducirse en nuevas drogas comercializadas (Pisano, 2006). De esta manera, el importante aumento en el gasto de I+D no está acompañado por un incremento proporcional en la cantidad de drogas aprobadas lo cual no solo impide revertir sino que, además, profundiza una tendencia existente en relación a las pequeñas moléculas de síntesis química (Munos, 2006).

La multiplicación de nuevas moléculas y blancos potenciales no se traduce necesariamente en productos aprobados y comercializados. Esto obedece a que, en el caso de la farmabiotecnología, al igual que las tecnologías de materiales avanzados, no es posible separar el desarrollo del producto y el desarrollo del proceso (Franssman, 1986; Pisano y Shih, 2012).Cada diseño de producto requiere tener en cuenta para su desarrollo las opciones de procesos (elección del sistema de expresión, método de fermentación y purificación). De la misma forma, todo desarrollo de proceso requiere esfuerzos de desarrollo de producto. Por ello, Pisano y Shih (2012) caracterizan a este tipo de innovación como "innovación enraizada en procesos" (*process-embedded innovation*).

De la misma forma, la estrategia imitativa requiere tanto desarrollo de productos como desarrollo de procesos. A diferencia de otras tecnologías en las que era posible imitar el diseño original sin esfuerzos de desarrollo de producto[9], en el caso de la

9. Los mencionados aportes de autores como Pisano y Shih, preocupados por la necesidad de recuperar la competitividad de la economía de Estados Unidos, tienen implicancias para las estrategias de ascenso industrial de las economías en desarrollo. Las estrategias de ascenso industrial con foco en la electrónica de consumo, las computadoras y los semiconductores se basaban en el aprendizaje de procesos ya maduros y a partir de allí avanzar hacia el desarrollo imitativo de productos. Esto les permitía una ventaja del atraso asociada a la rapidez con que se absorbían los aprendizajes en la manufactura y se lograba saltar en una segunda etapa al desarrollo imitativo. En la primera etapa era posible desarrollar procesos sin necesidad de desarrollar productos dado que en estas tecnologías los diseños de productos eran fáciles de duplicar.

farmabiotecnología, la imitación requiere más que la simple copia de la droga original. Si bien es posible replicar la secuencia de ADN de la molécula original, esto no asegura los parámetros de seguridad y eficacia de la misma. Se requieren esfuerzos para recrear las moléculas originales[10] y para desarrollar líneas celulares que produzcan estas moléculas con los mismos parámetros. Luego, toda estrategia basada en el ascenso industrial a partir de la farmabiotecnología debe ir más allá de la imitación duplicativa adoptando una modalidad de imitación creativa.

Esta estrategia de imitación creativa presenta importantes oportunidades y riesgos. Por un lado, aquellos países que cuentan con una experiencia mínima en bioprocesos y una base de conocimientos biotecnológicos pueden entrar como imitadores creativos aprovechando las ventanas de oportunidad transitoria de bajas economías de escala y los marcos regulatorios aún no definidos. Por otro lado, esta oportunidad se ve acompañada de grandes riesgos. Dado que todo producto farmacéutico es un bien definido por la regulación (patentes y aprobación sanitaria), la viabilidad de esta estrategia dependerá de parámetros regulatorios que todavía no se encuentran definidos existiendo grandes riesgos de elección de trayectorias tecnológicas inviables.

2.2. Crecimiento y reconfiguración del mercado farmacéutico a nivel mundial a la luz de las biotecnologías

En Estados Unidos, país pionero y líder en el desarrollo de la biotecnología en salud humana, nuevas empresas biotecnológicas especializadas comenzaron a comercializar, hacia inicios de los años 80, proteínas recombinantes de la primera generación, como es el caso de la eritropoyetina, interferones, interleucinas e insulinas, entre otras. La irrupción de estas empresas impulsa una reconfiguración del mercado farmacéutico global con el surgimiento del segmento de los medicamentos biológicos el cual se conformó, en una primera etapa, por las drogas biotecnológicas innovadoras. Posteriormente, este proceso se profundiza con el surgimiento de un nuevo segmento de productos biotecnológicos en el mercado farmacéutico global, el de los biosimilares, drogas imitativas de los productos innovadores que se comercializan cuando aquellos pierden la exclusividad de mercado por la caída de las patentes (ver punto 3).

El surgimiento de estos nuevos segmentos del mercado farmacéutico se traduce en ritmos diferenciales de crecimiento en las ventas de los distintos tipos de drogas. Estimaciones de diversas fuentes, si bien no parten de similares delimitaciones del mercado farmacéutico global y de sus diversos segmentos[11], sí coinciden en

10. Las proteínas recombinantes complejas como los anticuerpos monoclonales no pueden ser reproducidos a partir del secuenciamiento del ADN de la molécula original. Por ejemplo, requiere procesos posteriores de modificación de sus cadenas de azúcares (modificaciones postraduccionales).
11. Variando, entre otros aspectos, por diferencias en el universo que captan: ventas de medicamentos recetados (*prescription drugs*), o éstas más las ventas libres (*overthecounter* OTC); según la definición adoptada de biosimilares (solo los biosimilares aceptados en los países centrales o también los biosimilares comercializados en países emergentes); o según el alcance geográfico de sus coberturas.

resaltar el mayor dinamismo de los segmentos de biológicos en relación a los medicamentos tradicionales de síntesis química y, dentro de ellos, el del segmento de los biosimilares.

Cuadro N° 1
Evolución del mercado de productos farmacéuticos
(en miles de millones de USD y porcentajes)

	Ventas totales	Biológicos		No biológicos	
		miles mill. USD	%	miles mill. USD	%
2003	521	53	10,1	468	89,8
2004	568	61	10,7	507	89,3
2005	611	71	11,7	540	88,3
2006	652	83	12,7	569	87,3
2007	697	93	13,4	604	86,6
2008	744	103	13,8	641	86,2
2009	785	112	14,3	673	85,7
2010	844	125	14,8	719	85,2
2011	893	138	15,4	755	84,6
2012	927	149	16,1	778	83,9
2013	942	162	17,2	780	82,8
taa proyectada 2013/2020 (%)		11,9		5,2	

taa: Tasa de crecimiento anual acumulativa.
Fuente: IMS Health.

IMS Health, una consultora privada de información sobre el sector, estima que en 2013, en un mercado farmacéutico global de cerca de 942 miles de millones de dólares, con una tasa de crecimiento anual del orden del 4%, las ventas de drogas biotecnológicas alcanzaron a los 162 mil millones de dólares, pasando de representar el 10% de este mercado en el 2003, al 18% diez años después, creciendo a un ritmo del 8% anual. (Cuadro N° 1)[12]

12. Otras fuentes de información presentan estimaciones diferentes. Tal es el caso, por ejemplo, de EvaluatePharma, (WorldPreview 2015) que, considerando solo el mercado de medicamentos recetados, llega a una estimación del tamaño del mercado farmacéutico global para el 2013 de 761 miles de millones de dólares, con una participación de los biológicos del orden del 22%. Esta participación subió al 24% en el 2015, año en el que el mercado farmacéutico global alcanzó 1029 miles de millones de dólares.

Estimaciones de la misma fuente sobre la dinámica del mercado de drogas biológicas (que en el año 2002 alcanzó a unos 46 miles de millones de dólares) señalan que el mismo llegaría a unos 390 miles de millones de dólares en 2020, representando en ese año un 28% del mercado farmacéutico global (IMS, marzo 2016). La difusión de las nuevas oleadas de revoluciones biotecnológicas con productos biotecnológicos más complejos parece confirmar esta tendencia en el marco de una creciente segmentación de los mercados. Los anticuerpos monoclonales (AMC)[13] son las drogas que lideran la actual etapa de producción de biotecnológicos. Sus ventas han mostrado, en el período 2007-2012, una tasa anual acumulativa de crecimiento de 15% frente a un 13% para las insulinas y a un 4% para las hormonas y factores de crecimiento, siendo estos tres segmentos los de mayores montos de ventas entre los biológicos (*IMS biologics database*, 2013).El vencimiento de las patentes de estas drogas plantea el interrogante sobre la posibilidad de un nuevo espacio estructural de entrada para los países de industrialización tardía.

2.3. La estructura de mercado de la industria farmacéutica: oligopolio estratificado y dominado por grandes grupos farmacéuticos

Pese a la sucesión de revoluciones biotecnológicas y a la emergencia de nuevos segmentos de mercado de productos biológicos, no se asiste a un proceso de destrucción creativa y de reconfiguración profunda de los actores que lideran el nuevo paradigma. Por el contrario, desde mediados de los años 80, se ha venido desarrollando un proceso de crisis y recomposición en el oligopolio en el que si bien surge un nuevo estrato de empresas biotecnológicas innovadoras, un conjunto reducido de grandes grupos farmacéuticos aún logran mantener sus partes de mercado.

El análisis de la estructura de mercado de la industria biofarmacéutica mundial muestra que la misma se puede caracterizar como un oligopolio estratificado en el que coexisten tres estratos diferenciados de empresas y en el que un tipo particular de firma (o grupo) asume una posición dominante. Se trata de los grandes grupos financieros con predominio industrial que lograron expandirse y mantener su poder de mercado desde inicios de siglo a partir de la centralización de los capitales y de su gran capacidad de absorber las sucesivas oleadas de nuevas tecnologías, desde aquellas centradas en métodos extractivos y la síntesis química hasta, más recientemente, las sucesivas oleadas de nuevas biotecnologías (Chesnais, 1985; Chandler, 2009). Luego, estos grupos han logrado transitar el pasaje del paradigma de la síntesis química al biotecnológico, apoyándose en sus ventajas financieras y en el control de las fases de aprobación regulatoria que les ha permitido ganar tiempo y absorber las nuevas tecnologías.

Es así que, pese al rol disruptivo del paradigma biotecnológico, estos grandes

13. Los anticuerpos monoclonales, que forman parte de la segunda oleada de biotecnologías, son proteínas complejas de elevado peso y tamaño molecular, producidas a través de tecnologías de ingeniería genética. Se trata de versiones sintéticas de proteínas del sistema inmune (anticuerpos) que están diseñadas para atacar con precisión un objetivo específico. Su principal área de aplicación terapéutica es la oncología, seguida por las enfermedades autoinmunes, principalmente artritis reumatoide y esclerosis múltiple.

grupos farmacéuticos representaron el 55% de las ventas globales del sector en 2014. Su dominio del mercado ha sido solo parcialmente desafiado por la entrada de un estrato de empresas especializadas en biotecnología, nacidas durante las distintas oleadas de revoluciones biotecnológicas como desprendimiento de universidades o centros tecnológicos. Estas empresas alcanzaron el 27% de las ventas totales farmacéuticas y muchas de ellas hoy se han transformado en grandes grupos biofarmacéuticos con una escala de producción mundial. Si bien no puede hablarse de un proceso de destrucción creadora en el que las nuevas empresas biotecnológicas innovadoras desplazan a las grandes compañías farmacéuticas, estas empresas se consolidaron como una nueva franja en el oligopolio.

Cuadro N° 2
Concentración de ventas biotecnológicas en la industria biofarmacéutica

	2012	**2014**
C4	37	39
C8	59	61
C2/C20	26	28
Índice Hirschman - Herfindalh	618	626
% según tipo de empresa		
Grandes farmacéuticas	62%	55%
Empresas biotecnológicas especializadas	20%	27%
Imitadores países desarrollados	6%	6%
Imitadores países en desarrollo	12%	12%
Total (en millones de dólares)	180.072	228.450

Fuente: Elaboración propia en base a informes de empresas.

Apalancados en sus ventajas financieras y regulatorias, los grandes grupos farmacéuticos logran compensar sus desventajas tecnológicas iniciales con la ampliación de los derechos de propiedad intelectual y de los requisitos regulatorios, con la articulación (y luego la absorción) de la mayor parte de las empresas especializadas que no logran validarse en el mercado y con el control de activos complementarios estratégicos (redes internacionales de pruebas clínicas, fuerza de ventas, acceso privilegiado a compra gubernamental, etc.).

Una vez más, frente a cambios tecnológicos mayores, la industria farmacéutica logra recomponer parcialmente su posición en el oligopolio como resultado de procesos de centralización y concentración de capital que le permite contar con la masa de capitales necesaria para operar sobre los tres planos de la producción a escala

industrial, sobre la comercialización y el acceso a las fuentes de conocimiento. La nueva organización de la I+D estructurada en un mercado de conocimiento genera las condiciones para que los grandes grupos farmacéuticos puedan recomponer su base de conocimientos y sus capacidades tecnológicas, no solo a partir de adquisiciones y fusiones sino mediante participaciones minoritarias en *start-ups* que no requieren una gran inmovilización de capital. Más allá del acceso al financiamiento, es su organización en grupo la que les permite a las grandes empresas multinacionales farmacéuticas aprovechar estas "externalidades" a partir del establecimiento de relaciones financieras o tecno-financieras en las que el control no requiere participación accionaria mayoritaria en sus subsidiarias (Chesnais, 1979)[14].

Como discutiremos en la próxima sección, durante la última década se ha comenzado a desarrollar un nuevo estrato de empresas imitativas que, aprovechando el bajo estatus regulatorio de países en desarrollo y posteriormente el vencimiento de las patentes de los productos biotecnológicos originales, han comenzado a disputar de forma incipiente, y aún limitada, el poder de mercado de los grandes grupos farmacéuticos y las empresas biotecnológicas innovadoras.

2.4. Biosimilares: el nuevo segmento de mercado

Como surge del análisis de la estructura industrial del sector farmacéutico global, desde mediados de la década del noventa, la finalización de la exclusividad de mercado otorgada por las patentes para un grupo relevante de proteínas recombinantes de la primera generación da origen a la entrada en el mercado de firmas con estrategias imitativas orientadas a conformar un nuevo segmento dentro de los biológicos, el de los biosimilares. Se trata de drogas recombinantes cuya definición y alcance están contextuadas no solo por la caída de las patentes sino, en particular, por los diferentes regímenes regulatorios y las políticas públicas de salud en los diversos países.

Como se adelantó en la sección 2.1, al igual que los biotecnológicos originales (y más en general, que todas las drogas farmacéuticas), estos productos adquieren su estatus comercial luego de aprobar las diversas instancias regulatorias. Y es justamente en el terreno regulatorio en el que se dirime la competencia entre innovadores e imitadores, trayendo como consecuencia accesos diferenciales a los mercados y diferencias en el grado de aceptación de estas drogas por los diversos sistemas de salud.

La mayoría de las patentes de los productos biotecnológicos innovadores de la primera generación ya han vencido, y versiones de biosimilares de estas drogas ya están aprobadas en muchos mercados.

14. Estas estrategias pueden definirse como "estrategias tecno-financieras" Chesnais (1994) a partir de la caracterización que hace Michalet (1985) de las estrategias de las empresas multinacionales. En este tipo de estrategias las empresas cuentan con una ventaja tecnológica y con una organización del grupo que les permite un alto grado de flexibilidad frente a los cambios tecnológicos.

Cuadro N° 3
Expiración de la patentes de medicamentos biotecnológicos seleccionados

Nombre genérico (INN)	Nombre comercial	Clase o segmento	Año lanzamiento	Vencimiento patente	
				Europa	Estados Unidos
Etanercept	Enbrel	proteína quimérica (AMC Fusion)	1998	2015	2028 (extendida)
Certolizumab pegol	Cimzia	AMC (H)	2008	s/d	2024
Darbepoetin alfa	Aranesp	proteína no AMC	2001	2016	2024
Golimumab	Simponi	AMC (H)	2009	2024	2024
Belatacep	Nulojix	proteína no AMC	2011	2021	2023
Belimubab	Benlysta	AMC (H)	2011	2021	2023
Ipilimumab	Yervoy	AMC (H)	2011	2021	2023
Ofatumubab	Arzerra	AMC (H)	2009	s/d	2023
Ustekinumab	Stelara	AMC (H)	2009	2024	2023
Alentuzumab	Lemtrada	AMC (H)	2001	2021	2021
Eolizumab	Soliris	AMC (H)	2007	2020	2021
Panitumumab	Vectibix	AMC (H)	2006	2018	2020
Bevacizumab	Avastin	AMC (H)	2004	2022	2019
Trastuzumab	Herceptin	AMC (H)	1998	2014	2019
Infliximab	Remicade	AMN (no H)	1998	2015 (2014)	2018
Abatacept	Orencia	proteína no AMC	2005	2017	2017
Omalizumab	Xolair	AMC (H)	2003	2017	2017
Pegfilgrastin	Neulasta	glicoproteína, factor estimulador de colonia	2002	2015	2017
Adalimumab	Humira	AMN (no H)	2002	2018	2016
Cetuximab	Erbitux	AMN (no H)	2004	2014	2016
Interferón Beta-1a	Avonex	proteína	1996	2015	2016
Ranibizumab	Lucentis	AMC (H)	2006	2016	2016
Rituximab	Mabthera	AMN (no H)	1997	2013	2016
Insulin Glargina	Lantus	insulina glargine	2000	2014	2015
Palivizumab	Synagis	AMC (H)	1998	2015	2015

Tozilizumab	Actemra	AMC (H)	2009	2017	2015
Glatiramer Acetate	Copaxone	proteína no AMC	1996	2017	2014
Insulin Aspart	Novomix, Novorapid)	Insulina	2000	2011	2014
Epoetin alfa	Epogen	proteína no AMC	1989	2004	2013
Filgrastim	Neupogen	proteína no AMC	1991	2013	2013
Enoxaparin /sodium	Lovenox	proteína no AMC	1993	2012	2012

Notas: AMC (H): anticuerpos monoclonales humanizados; AMC (no H) anticuerpos monoclonales quiméricos.
En gris destacados los AMC.
Fuente: elaboración propia en base a IMS Health; First World Pharma, 2014; GaBI online y páginas web de empresas.

Con la expiración de estos y otros derechos de exclusividad, se abren importantes oportunidades de mercado para versiones imitativas de medicamentos biotecnológicos que tienden a ser menos costosas debido a los menores gastos de I+D y a su impacto en la competencia. Con el creciente costo de los programas de salud y la presión económica para reducir o sostener estos gastos, los gobiernos de los países desarrollados encuentran en los biosimilares una posibilidad de ampliar el acceso de los pacientes a los nuevos medicamentos. En particular, esta posibilidad se presenta en el tratamiento del cáncer, difícil de afrontar por los sistemas de salud (aun para los países más desarrollados) dada la mayor prevalencia de la enfermedad y los mayores costos de los medicamentos biotecnológicos y las terapias focalizadas.

Tanto las oportunidades tecnológicas como la existencia de un mercado potencial en los países centrales y periféricos están facilitando el desarrollo de biosimilares de mayor complejidad y costo, como es el caso de los anticuerpos monoclonales. Se espera que la importancia de las drogas biosimilares, que alcanza en la actualidad cerca del 10% de las ventas de biológicos, aumente significativamente en años venideros, pudiendo llegar, según diversas estimaciones, a cerca de la mitad de las ventas de drogas biológicas en 2020, como consecuencia de las oportunidades abiertas por la caída de las patentes de importantes drogas biotecnológicas en Estados Unidos y la Unión Europea, entre los años 2016 y 2020. De las 39 drogas presentadas en el cuadro N° 3, 25 verán caer sus patentes luego del año 2015 en Estados Unidos y Europa, de las cuales 19 son anticuerpos monoclonales (AMC). Las empresas cuyas patentes vencen se encuentran entre los mayores jugadores globales en los mercados de medicamentos biotecnológicos: Amgen, Roche, J&J, Pfizer, Merck & Co., Sanofi, entre otros.

La caída esperada de las patentes para el año 2020 abre oportunidades para el lanzamiento de biosimilares en dos grandes áreas terapéuticas: enfermedades inflamatorias y diabetes, cuyas ventas en el año 2015 alcanzaron unos 50 miles de

millones de dólares[15]. Para ese mismo año, estimaciones preliminares de IMS Health (2016) sugieren que el lanzamiento de estos biosimilares permitiría un ahorro de 110 miles de millones de dólares en los sistemas de salud de Europa y USA.

Es de destacar, por último, que, si bien el mercado de biosimilares representa una porción menor del mercado farmacéutico, su importancia relativa es mucho más elevada en los países periféricos que en los centrales, como consecuencia de los diferentes contextos regulatorios. En el año 2012, los biosimilares alcanzaron el 0,4% de las ventas de biológicos en los ocho mayores mercados farmacéuticos maduros (Europa, Estados Unidos, Canadá y Japón) y un 11% en los mercados de los países emergentes (IMSH, dic 2012). El mercado de los países en desarrollo se constituye, por lo tanto, en una plataforma para una posterior estrategia de expansión hacia los países desarrollados.

Tal como fue adelantado en la sección 2.3, y en línea con los interrogantes de este capítulo, es posible apreciar que pese a la posición de jerarquía de los grandes grupos farmacéuticos y las empresas biotecnológicas innovadoras, el segmento de biosimilares ha posibilitado la expansión de un estrato de empresas imitadoras entre las que se destacan las empresas de los países en desarrollo (ver Cuadro Nº 2 de la sección 2.3). La estrategia imitativa de estas empresas requiere procesos de aprendizaje que, a diferencia de la imitación duplicativa, van más allá que la simple reproducción de los procesos existentes.

Su capacidad de llevar adelante procesos de aprendizaje acelerado en la etapa previa a la consolidación del paradigma les da la posibilidad de aprovechar las ventajas del atraso. En la sección 3 se plantean interrogantes sobre las barreras a la entrada y los umbrales que son necesarios alcanzar en el marco de la actual oleada de biotecnológicos de segunda generación.

3. Nuevas barreras a la entrada para los imitadores tempranos

La constatación de un mercado potencial producto de la caída de las patentes constituye una ventana de oportunidad para la entrada de países emergentes pero no necesariamente garantiza este acceso ni implica que el mismo sea fácil e inmediato. Cuatro tipos de barreras diferentes fueron identificadas: (i) Economías de escala que, dependiendo de la etapa de difusión de un paradigma tecnológico, pueden ser mayores o menores; (ii) condiciones institucionales vinculadas a las especificidades de los regímenes de propiedad intelectual y a los procesos regulatorios de los diversos países que implican costosas y extensas pruebas clínicas así como dificultades de sustitución; (iii) una base de conocimiento en biología molecular que incluye desde las técnicas ADN recombinantes hasta nuevos avances en materia de genómica y proteómica que exigen

15. Estimaciones de IMS Health basadas en las ventas en los mercados de la Unión Europea y de Estados Unidos de los principales productos biofarmacéuticos, entre ellos los antiinflamatorios Humira (adalimumab) y Enbrel (etanercep); la insulina garglinaLantus y los AMC infliximab y rituximab.

un esfuerzo presupuestario a fin de no alejarse de una frontera de conocimientos que se expande continuamente ante cada nueva oleada de biotecnologías; (iv) capacidades innovativas en los procesos de manufactura que, dado el carácter indisociable entre el desarrollo del producto y el proceso, involucran esfuerzos tecnológicos para lograr moléculas similares a las originales. Estos, entre otros aspectos, se traducen, más allá de la oportunidades abiertas, en nuevas barreras a la entrada que llevan a que no todos los países puedan aprovechar en la misma magnitud los menores costos de los medicamentos y el mayor alcance de los programas de salud resultantes de la difusión de los biosimilares, ni que todas las empresas de biosimilares de países emergentes tengan, rápidamente, las mismas oportunidades/posibilidades de entrada[16].

(i) Barreras regulatorias

Aunque varias patentes de anticuerpos monoclonales biotecnológicos expiraron y varios biosimilares ya fueron aprobados en países emergentes, hasta el 2015 eran pocas las moléculas aprobadas en países desarrollados y solo una molécula biosimilar de segunda generación logró ser lanzada para su comercialización en los países de mayor exigencia regulatoria. La demora entre el momento de caída de la patente y su aprobación sanitaria se debe, entre otras razones, a estrategias de extensión de la propiedad intelectual por parte de las firmas dominantes y las disputas por las reivindicaciones de patentes, al lento proceso de establecimiento de guías regulatorias por parte de los Estados nacionales para la aprobación sanitaria de las nuevas drogas en los países desarrollados, así como también a su falta de homogenización a nivel internacional, etc.

En particular, un biosimilar puede no iniciar su comercialización inmediatamente después de la fecha de expiración de la patente. Su entrada puede bloquearse a través de distintos mecanismos, entre otros, la prolongación de la exclusividad de los datos de investigación o la extensión de la exclusividad de mercado (Niosi, 2011). Un ejemplo de ello es el primer biosimilar aprobado sanitariamente en Europa, el infliximab,[17]cuyo producto innovador vio extendida su exclusividad por seis meses cuando se aplicó al uso pediátrico. De esta manera, las empresas con estrategias imitativas enfrentan un elevado grado de incertidumbre sobre el momento en el que el biosimilar puede ser lanzado al mercado. Adicionalmente, las patentes son de alcance nacional y las fechas de expiración difieren entre países, lo cual complica aún más la estrategia de entrada en un mercado. La empresa que lanza un biosimilar debe tener una importante experiencia en aspectos regulatorios en vistas a resolver disputas de patentes. Esto lleva a un delicado *trade off* entre posponer la fecha de lanzamiento perdiendo cuasirentas de innovación, o aumentar los costos de mantener equipos expertos en materia regulatoria y, por otro lado, los riesgos de pérdida en una disputa de patentes.

16. Un ejemplo de estas dinámicas lo proporciona la siguiente evidencia: en el 2007, el valor de mercado global de las drogas cuyas patentes habían vencido fue de unos 20 mil millones de dólares; cinco años después el tamaño global del mercado de biosimilares no superó los 1,6 miles de millones de dólares (IMS 2011).

17. Se trata de una droga utilizada para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. La empresa innovadora es Roche/Genentech.

Una vez superadas las barreras asociadas a la extensión de la exclusividad de las patentes, la molécula debe afrontar el proceso no menos costoso y riesgoso de aprobación regulatoria. La definición de guías para la aprobación regulatoria en los países desarrollados ha avanzado lentamente y es objeto de fuertes disputas entre los grandes jugadores del oligopolio, así como entre estos y los Estados nacionales que buscan reducir los costos del sistema de salud. En la Unión Europea, el marco jurídico para los medicamentos biosimilares se estableció en 2003 y fue aprobado en 2006. En este se determinó que los biosimilares solo pueden ser aprobados por la agencia regulatoria europea, la EMA (European Medicines Agency), y no a nivel nacional. La EMA fue la primera agencia de los países centrales en establecer un marco regulatorio para los biosimilares y aplicar el concepto de "comparabilidad" con los productos innovadores. En los años recientes existieron importantes avances en estudios analíticos que permitieron caracterizar muchos productos biotecnológicos incluyendo sus mecanismos de acción biológicos, abriendo la posibilidad de prescindir de los costosos estudios clínicos (Bercovich, et al., 2013; McCamishy Woollett, 2012).

En el año 2005, la EMA estableció los lineamientos para la aprobación de biosimilares a través de un proceso de registro que requiere estudios clínicos abreviados, y en años posteriores presentó varias guías generales y específicas. Aun publicados los lineamientos, la evaluación es caso por caso y las firmas que desarrollan biosimilares tienen la posibilidad de proponer nuevas técnicas analíticas para la evaluación (Schellekens, et al., 2010). Esta estrategia regulatoria busca conciliar los intereses de los principales gobiernos europeos que buscan limitar el crecimiento de sus presupuestos de salud encontrando vías para extender la cobertura de los mismos, con los de los grandes grupos biofarmacéuticos que buscan, por su parte, proteger sus mercados.

El primer biosimilar fue aprobado en Europa en el año 2006. Se trata de una droga producida por la empresa Sandoz (división de genéricos de Novartis), un biosimilar de la somatropina desarrollada por Pfizer, la mayor empresa farmacéutica global. Desde entonces hasta mayo de 2016, la EMA autorizó la comercialización de 22 biosimilares (dos de los cuales fueron retirados del mercado). Entre ellos, se aprobaron biosimilares de filgrastim, de epoetin, de somatropin, de infliximab y de insulina glargine, primera insulina biosimilar. Sandoz es una de las principales empresas comercializadoras de biosimilares en la UE donde también concurren, entre otras, Hospira (Estados Unidos), Teva (Israel), Celltrion y Samsung Bioepis (Corea del Sur), Ratiopharm y Stada (Alemania) y, más recientemente, Eli Lilly (Estados Unidos) en asociación con Boehringer Ingelheim (Alemania) (Cuadro N° 4).

En años posteriores, otros países industrializados como Canadá, Australia, Japón y la Organización Mundial de la Salud (OMS)[18] aprobaron sus guías para biosimilares. Esto muestra que son las empresas coreanas las primeras firmas de países emergentes que han logrado entrar al mercado de países desarrollados con una estrategia imitativa.

18. Entre los países emergentes, Brasil creó un "camino comparativo", que incluye, de acuerdo con ANVISA, su agencia reguladora, estudios de farmacodinámica y farmacoquinética, y ensayos de Fase II; la Argentina desarrolló un esquema regulatorio durante los años 2000 que la ubicó entre los países de América Latina de mayores estándares.

Cuadro N° 4

Biosimilares aprobados en Europa (2006 - abril 2016)

Nombre del producto	Sustancia activa	Área terapéutica	Año de autorización	Empresa de biosimilar	Producto de referencia (marca/ empresa)
Benpali	Etanercep	Enfermedades autoinmunes (1)	2016	Samsung Bioepis	Amagen/Pfizer
Flixabi	Infliximab	Enfermedades autoinmunes (1)	2016***	Samsung Bioepis	Rituxan/Roche
Abasaglar (anteriormente Abasria)	Insulina glargina	Diabetes	2014	Eli Lilly/Boehringer Ingelheim	Lantus/Sanofi/ Aventis
Accofil	Filgrastim	Neutropenia	2014	Accord Healthcare Ltd (Intas Group)	Neupogen-Neulasta/Amgen
Bemfola	Follitropin Alfa	Anovulación	2014	Finox Biotech	Gonal-f/Merck Serono
Grastofil	Filgrastim	Neutropenia	2013	Apotex	Neupogen/Amgen
Inflectra	Infliximab	Enfermedades autoinmunes	2013	Hospira	Rituxan/Roche
Ovaleap	Follitropin Alfa	Anovulación	2013	Teva Pharma	
Remsima	Infliximab	Enfermedades autoinmunes (1)	2013	Celltrion	Rituxan/Roche
Nivestim	Filgrastim	Cáncer/Transplante de Células Madre/ Neutropenia	2010	Hospira	Neupogen/Amgen
Filgrastim Hexal	Filgrastim	Cáncer/Transplante de Células Madre/ Neutropenia	2009	Sandoz/Hexal	Neupogen/Amgen
Zarzio	Filgrastim	Cáncer/Transplante de Células Madre Hematopoiéticas/Neutropenia	2009	Sandoz	Neupogen/Amgen

Biograstim	Filgrastim	Cáncer/Transplante de Células Madre/ Neutropenia	2008	CT Arzneimittel (2)	Neupogen/Amgen
Filgrastim Ratiopharm	Filgrastim	Cáncer/Transplante de Células Madre/ Neutropenia	2008*	Ratiopharm (3)	Neupogen/Amgen
Ratiograstim	Filgrastim	Cáncer/Transplante de Células Madre/ Neutropenia	2008	Ratiopharm	Neupogen/Amgen
Tevagrastim	Filgrastim	Cáncer/Transplante de Células Madre Hematopoiéticas/Neutropenia	2008	Teva	Neupogen/Amgen
Abseamed	Epoetin Alfa	Anemia/Cáncer/Insuficiencia Renal Crónica	2007	Medice	Exprex /J&J
Binocrit	Epoetin Alfa	Anemia/Cáncer/Insuficiencia Renal Crónica	2007	Sandoz	Exprex /J&J
Epoetin Alfa Hexal	Epoyetina Alfa	Anemia/Cáncer/Insuficiencia Renal Crónica	2007	Sandoz/Hexal	Exprex /J&J
Retracrit	Epoyetina zeta	Anemia/Transfusión de sangre autóloga/ Cáncer/Insuficiencia Renal Crónica	2007	Hospira	Exprex /J&J
Silapo	Epoyetina zeta	Anemia/Transfusión de sangre autóloga/ Cáncer/Insuficiencia Renal Crónica	2007	STADA R&D	Exprex /J&J
Omnitrope	Somatropin	Enanismo hipofisario/Síndrome de Prader-Willi/Síndrome Turner	2006	Sandoz	Genetropin/Pfizer
Valtropin	Somatropina	Enanismo hipofisario/Síndrome Turner	2006**	BioPartners	Umatrope/Lilly

(*) Retirado en el 2011; (**) Retirado en el 2012; (***) tiene una opinión favorable de la CHMP a abril de 2016
(1) Incluyen: artritis reumatoidea, enfermedad de Crohn, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, psoriasis, colitis ulcerosa.
(2) y (3) en 2010 Teva compró Ratiopharm y CT Arzeneimittel.
Fuente: Elaboración propia en base a información de la agencia regulatoria europea, EMA, y GaBI *on line*, mayo de 2016.

Estados Unidos ha demorado mucho más en establecer un marco legal para la aprobación de drogas biosimilares, poniendo en evidencia el mayor poder relativo de los grandes grupos farmacéuticos del país. Recién en marzo de 2015, la FDA (Federal Drug Administration), la agencia regulatoria de Estados Unidos, aprobó el primer biosimilar para la comercialización en ese país (biosimilar del filgrastim de Sandoz, aprobado como biosimilar pero no como producto intercambiable.)[19]. Contrastando con la situación en Europa, hasta agosto de 2016, la FDA había aprobado solo tres biosimilares.

En los mercados de los países emergentes la situación es distinta. Las condiciones regulatorias son menos exigentes requiriendo pasos abreviados para la aprobación de los biosimilares lo que implica tiempos y costos regulatorios considerablemente menores para la puesta de las drogas en los mercados. Así, mientras que en la UE las empresas que solicitan la aprobación de un biosimilar deben realizar estudios de seguridad y eficacia que pueden llegar a costar 30 millones de dólares, en la India, debido a su contexto regulatorio y a los menores costos de los test locales, las empresas de biosimilares pueden ofrecer sus drogas a precios relativos hasta un 90% menores a los de los productos de referencia (T. Reuters, 2011)[20].

Otra barrera regulatoria surge por la imposibilidad de sustitución en los tratamientos de las drogas de referencia en la mayor parte de los países europeos y en los Estados Unidos. En Europa, son las autoridades nacionales las responsables por la legislación sobre la sustitución. Pocos países (Francia y Alemania) permitieron explícitamente una forma restringida de sustitución. Al no existir posibilidades de sustitución, un biosimilar solo puede ser ofrecido como opción a un nuevo paciente. Esta segmentación hace que el tamaño del mercado potencial del biosimilar sea una fracción menor de las ventas del producto de referencia, en especial para productos usados en tratamientos de largo plazo (Rickwood, Di Biasi, 2013).

Con las dificultades asociadas al desarrollo de biosimilares de segunda generación, no es de esperar una caída abrupta en las ventas por parte de las empresas innovadoras en los países desarrollados. Aun así, los altos ingresos derivados de las ventas de productos biotecnológicos siguen planteando una gran oportunidad para empresas de países en desarrollo que cuenten con una estrategia adecuada para ganar experiencia en el proceso regulatorio y establezcan alianzas con otros actores (comunidad médica, asociaciones de pacientes, reguladores).

---

19. Según la legislación norteamericana, solo un producto declarado intercambiable pueden sustituir al producto de referencia sin la intervención de un médico que prescriba la droga. Para ser intercambiable, además de cumplir con los estándares de biosimilaridad, la droga tiene que producir los mismos resultados clínicos que el producto de referencia.

20. Tal es el caso de Reditux, biosimilar del producto original Mabthera de Roche, producido en la India ; su precio en el mercado fue, en el 2007, 50% inferior al del productos de referencia (GaBI *on line*).

(ii) Economías de escala aun no consolidadas: coexistencia de distintos sistemas técnicos

Desde la perspectiva de Pérez y Soete (1988) y Pérez (2001), uno de los principales determinantes de las ventanas de oportunidad para la entrada de los países de industrialización tardía o muy tardía en los períodos de transición entre distintos paradigmas tecnológicos obedece al hecho de que en la fase inicial, y hasta la consolidación de una trayectoria tecnológica, las escalas mínimas eficientes aún son bajas.

El carácter pre-paradigmático de la biotecnología reforzaría esta característica. Cada nueva oleada de biotecnologías implica nuevos productos y procesos, los parámetros de proceso asociados a cada nueva generación de moléculas biotecnológicas no se codifican en un conjunto reducido de opciones[21]. En el caso de las moléculas de primera generación, es posible producirlas en escalas chicas (menores a los 1000 litros de capacidad de bioproceso)[22].

En el caso de la producción de anticuerpos monoclonales, muchas empresas con una estrategia global tienden a adoptar escalas elevadas (10.000 litros o más)[23]. Se trata de plantas con escalas diez veces mayores que las utilizadas en las moléculas de primera generación y tiempos de producción entre seis y siete veces menores, posibilitando llegar (y abastecer) rápidamente un mercado de alcance global. La incertidumbre respecto a la trayectoria tecnológica plantea la posibilidad de otros métodos de producción de anticuerpos monoclonales que favorecen las economías de alcance *vis a vis* las economías de escala[24]. Ello facilita una alta flexibilidad de respuesta a las variaciones en la demanda. Como contrapartida de los bajos costos fijos, estos sistemas resultan en altos costos variables.

La elección de uno u otro sistema técnico es consistente con una estrategia de entrada de empresas de países en desarrollo que buscan aprovechar las posibilidades de inserción temprana como imitadoras en tecnologías de ciclo corto como es el caso de los biosimilares. La difusión de los sistemas de bolsas descartables *single use* permite pasar del laboratorio a la manufactura en períodos cortos de tiempo. Esto resulta conveniente en una industria como la biofarmacéutica en la que el ciclo de los productos y la posibilidad de apropiar cuasi-rentas tecnológicas son muy breves.

---

21. Dependiendo del tipo de molécula, el sistema de expresión (célula) en que se cultiva y el tiempo de fermentación requerido, la escala es diferente.

22. Estas escalas chicas requieren como contrapartida largos períodos de fermentación. Estas escalas consistentes con este tipo de moléculas no requieren gran cantidad de sustancia farmacéutica activa (API, en sus siglas en inglés) por dosis.

23. La alta escala se explica por el alto requerimiento de sustancia activa (o API) por dosis. Como contrapartida, los tiempos de fermentación son relativamente cortos.

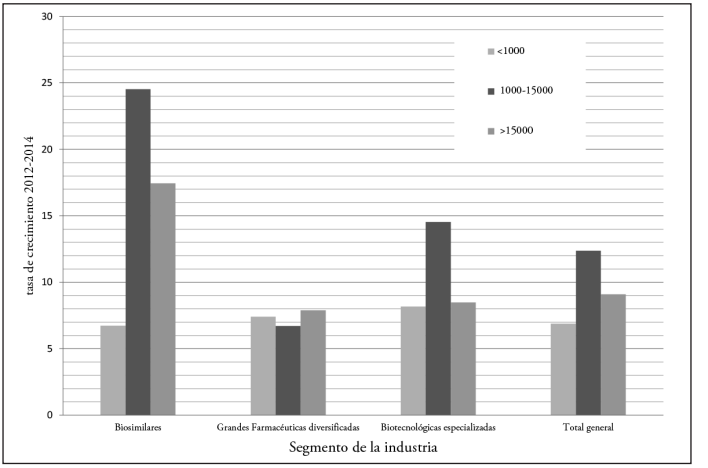
24. Este es el caso de bioprocesadores *single use*, los cuales en lugar de ser de acero inoxidable utilizan bolsas descartables, que reducen los costos fijos y permiten la entrada de empresas medianas. A ello se suma la flexibilidad en el mix de productos, produciendo en un mismo período distintos lotes de varias moléculas potenciales, limitando los riesgos de contaminación y los costos de validación del lavado del equipo (Hambor, 2012; Croughan, et al., 2015). En contraste, este sistema técnico no resulta compatible con la estrategia de empresas que buscan abastecer mercados globales de gran tamaño, en la medida que las bolsas se limitan a 1000 o 2000 litros y son difícilmente compatibles con un sistema de gran escala (Vermasvuori y Hurme, 2011).

Una forma de evaluar, en forma preliminar y general, si las economías de escala han sido un limitante para la expansión de las empresas de biosimilares es mediante el abordaje metodológico del "sobreviviente" (Stigler, 1958). El mismo consiste en estimar cuál es el tamaño de planta que ha logrado un mejor desempeño en términos de crecimiento para un período dado.

El gráfico N° 1 indica que no existe evidencia concluyente de que las economías de escala sean una barrera a la entrada infranqueable: si bien las plantas con capacidad de más de 15.000 litros muestran un mayor crecimiento que las de menos de 1.000 litros, convalidando la existencia de economías de escala, su desempeño ha sido menor que el de las plantas medianas entre 1.000 y 15.000 litros que muestran ser las más eficientes.

Cuando se aplica este análisis a los distintos tipos de empresas, se evidencia que en el caso de las grandes farmacéuticas no existe una clara superioridad de las técnicas de escala intensivas. En el caso de las empresas innovadoras especializadas en biotecnología, son las plantas medias las que muestran mayores tasas de crecimiento. Igualmente, en las empresas de biosimilares las plantas de escala intermedia muestran claramente ser más eficientes, revelando que la escala no es una barrera y que las empresas pueden entrar con escalas intermedias siendo sustentables técnicamente.

Gráfico N° 1
Tasa de crecimiento de la industria biofarmacéutica según escala y tipo de firma



Fuente: Elaboración propia en base a base de datos Topbio2000.

Es importante destacar que el mayor crecimiento de las empresas con escala intermedia trasciende los determinantes técnicos y se encuentra asociada a la consistencia de este tipo de planta con un mercado altamente volátil, revelando que la alta incertidumbre respecto al momento de aprobación regulatoria y el vencimiento de las

patentes parece plantear la conveniencia de limitar el tamaño de las plantas aún si técnicamente las de mayor tamaño pudieran ofrecer ventajas frente las plantas medianas.

El análisis precedente, si bien preliminar y general, indica que no existiría un determinismo tecnológico que explique el predominio de las plantas de gran tamaño, sino que desarrollos recientes de procesos han priorizado la velocidad en llegar al mercado y la variedad por sobre la escala, dado que la optimización del proceso es la principal fuente de ventajas competitivas y es en esta etapa que la introducción de nuevos sistemas flexibles posibilita el logro de economías de alcance (*scope economies*).

En resumen, el rápido desarrollo de nuevas técnicas y equipos de bioproceso permite aumentar la eficiencia reduciendo los costos variables a partir de la utilización de menos medios de cultivo. Esto plantea una ventaja para los países de industrialización muy tardía en la medida en que las empresas innovadoras se encuentran limitadas por los procesos originalmente validados, mientras que las empresas que desarrollan biosimilares pueden usar técnicas más modernas desde el comienzo. La disponibilidad de la tecnología de bioproceso que posibilita el aprovechamiento de economías de alcance en un contexto de alta incertidumbre en la aprobación regulatoria es una ventaja transitoria que las empresas de países en desarrollo pueden explotar.

(iii) Mayores umbrales de conocimiento para el diseño de drogas existentes

El desarrollo de un biosimilar permite saltear parcialmente la etapa de diseño innovativo que se llevó adelante en el proceso de I+D de las moléculas originales. Esta etapa que incluye, por un lado, las etapas iniciales del proceso innovativo orientadas a la identificación de los blancos terapéuticos de las enfermedades y las drogas originales que actúan sobre los mismos, está sujeta a una alta incertidumbre y elevados costos y solo puede ser afrontada en el marco de significativos esfuerzos de sistemas de innovación de los países más desarrollados. No obstante, los menores esfuerzos en el desarrollo de un biosimilar y los costos de desarrollo imitativo de una molécula son crecientes al pasar de las moléculas de primera a segunda generación debido a las barreras regulatorias analizadas en los párrafos previos y a la dificultad de replicar moléculas de segunda generación en condiciones similares de calidad, seguridad y eficacia.

Mientras que las moléculas biotecnológicas de primera generación requieren para su desarrollo imitativo umbrales mínimos de conocimiento de técnicas de secuenciamiento y clonado de ADN hoy fácilmente accesibles, el diseño de una molécula de segunda generación requiere ampliar la cantidad de técnicas, por ejemplo, técnicas de *high-through put screening* (que implican el descubrimiento de gran cantidad de moléculas análogas a la original). Se requiere, por su parte, capacidades para seleccionar aquellas células que produzcan drogas eficaces, seguras y que sean eficientes desde el punto de vista productivo. El desarrollo de líneas celulares precisa de aprendizajes que no se encuentran codificados en procedimientos de fácil transferencia.

Es posible saltear parcialmente estos esfuerzos de desarrollo de producto, adquiriendo la célula en la que se clonará la molécula a desarrollar en una escala de

laboratorio, lo que permite a la empresa focalizarse en la optimización productiva de la línea celular (es decir, en el pasaje de la planta piloto a la producción comercial) (Moorkes, et al. 2016)[25]. No obstante ello, resulta muy costoso para una empresa de un país en desarrollo adquirir los clones. Adicionalmente, se desaprovechan las ventajas de contar con una plataforma propia de desarrollo de sistemas de expresión. Dichas plataformas son cruciales en ciclos de producto muy cortos como es el caso de las drogas biotecnológicas. Con el recrudecimiento de la competencia asociada a la entrada de nuevos jugadores, el tiempo de llegada al mercado es crítico. La optimización de las líneas celulares en laboratorio y en producción es la etapa que exige más tiempo; contar con una plataforma propia de desarrollo celular es, sin duda, el activo crítico en el proceso competitivo.

Frente a estas consideraciones se evidencia que, en el caso de las estrategias imitativas, contar con capacidades propias en ingeniería genética y técnicas recombinantes no alcanza. El desarrollo de un producto imitativo requiere contar con capacidades de desarrollo de proceso, involucrando capacidades en cultivos celulares, bioprocesos y otras tecnologías complementarias. Esto implica que los conocimientos altamente codificados requieren conocimientos tácitos resultantes de la experiencia y aprendizaje en bioprocesos, tal como analizaremos en la siguiente sección.

(iv) Mayores umbrales mínimos de experiencia en bioprocesos

Una vez desarrollada la línea celular, si los estudios analíticos y clínicos resultan exitosos, la empresa se aboca a escalar la producción y realizar nuevas inversiones para llegar a la etapa de comercialización. El costo de la manufactura actualmente representa entre el 20 y el 30% del valor de ventas para las moléculas más complejas (Vermasvuori, 2011). Cualquier cambio en la producción, incluyendo el escalado, puede modificar los atributos de calidad del producto, por lo que la gestión de calidad del proceso productivo es un desafío continuo para el desarrollo de un biosimilar.

Contrariamente a los procesos químicos caracterizados por su alta predictibilidad y la consistencia entre diferentes lotes de producción, el proceso de producción de biológicos es más difícil de controlar y los atributos de calidad del producto son influenciados de manera significativa por cambios en el proceso de producción (entre otros, diferentes sistemas de expresión, condiciones de crecimiento y medios de cultivo). Los aprendizajes necesarios para realizar dichos procesos de ingeniería reversa en el desarrollo involucran altas barreras a la entrada, mayores para moléculas más complejas basadas en sistemas de expresión en células animales[26].

---

25. Existen empresas CRO (*Contract Research Organization*) con plataformas de desarrollo de líneas celulares que proveen los sistemas de expresión, posibilitando saltear esta etapa.

26. El proceso de ingeniería reversa es más simple en sistemas de expresión en bacterias como la E. coli que se caracteriza por bajos costos, homogeneidad de la proteína y breves tiempos de producción. En el caso de moléculas más complejas se requieren sistemas de expresión animales como la célula de mamíferos. El problema que se presenta es que con los sistemas de expresión animales se requiere controlar la estructura de las cadenas de azúcares de la molécula generada por la célula animal a fin de que las sustancias se comporten de acuerdo a lo deseado en un organismo humano (Hoffman y Stevenson, 2013).

En resumen, el carácter pre-paradigmático de la biotecnología aplicada a la salud humana resulta en que no existe un patrón consolidado de parámetros técnicos que establezcan cuál es la escala más eficiente de producción y los parámetros regulatorios que definen qué es un biosimilar. La fluidez de estas tecnologías resulta, por un lado, en el carácter aún no infranqueable de la escala para entrar en el mercado y, por el otro, en una alta incertidumbre regulatoria. En ese marco, los aprendizajes tecnológicos en bioproceso, en forma complementaria a las capacidades en investigación, resultan clave como soporte para una estrategia imitativa.

4. Tipología de empresas de biosimilares: oportunidades y desafíos

Dadas las altas barreras resultantes de la incertidumbre tecnológica y regulatoria, la participación de las empresas imitadoras de proteínas recombinantes en el mercado biofarmacéutico mundial es aún limitada. No obstante ello, estas empresas han mostrado en el período reciente un dinamismo mayor que las empresas líderes y que las empresas especializadas en biotecnología.

En el Cuadro N° 5 puede apreciarse que, a pesar de que las grandes empresas farmacéuticas y las empresas especializadas en biotecnología tienen una intensidad de gasto de I+D significativamente más alta que las empresas de biosimilares, estas últimas revelan un crecimiento de las ventas sensiblemente mayor.

Cuadro Nº 5
Crecimiento de las ventas farmabiotecnológicas mundiales: tipología de empresas

Tipología firmas	Crecimiento 2012-14	R+D /Ventas 2014 (%)	N° de plantas según capacidad bioproceso			Nº plantas
			<1000	1000 - 15000	>15000	
Grandes farmacéuticas diversificadas	7,3	49	1	34	39	74
Empresas biotech especializadas	6	23	1	5	6	12
Biosimilares	16,8	13,6	19	21	12	52
CRO-CRAM	16,3	10,6	1	6	9	16
Genéricos	5,1	18,7	6	1	3	10
Nuevos jugadores países emergentes	23	5,1	12	14	-	26

Fuente: Elaboración propia en base a reportes financieros de empresas.

De acuerdo a los elementos preliminares discutidos en las secciones previas, este mayor crecimiento se sustenta en la capacidad de llevar adelante procesos de imitación de las moléculas de referencia, aprovechando los grados de libertad en términos de escala y la experiencia acumulada en bioprocesos.

Es importante destacar distintas dinámicas según el tipo de empresa y la escala. Se puede apreciar que son las nuevas empresas de países emergentes –con menor porcentaje de I+D respecto a las ventas y tamaños de planta intermedios– las que muestran un mayor crecimiento, revelando el dinamismo de las estrategias imitativas dado por estrategias productivas flexibles. También han mostrado un alto dinamismo las empresas que operan bajo contratos de investigación y manufactura (CRO-CRAM) (contratadas por empresas líderes, entre las que predominan grandes plantas) que les permiten tener una rápida respuesta al segmento de monoclonales en los que la escala es crucial. Este segmento muestra una intensidad de I+D mayor que las empresas biosimilares de países emergentes.

En tercer lugar, las empresas de genéricos de países desarrollados muestran un desempeño aun inferior a las empresas innovativas. Estas empresas son las que operan en países desarrollados a través de segmentos de vacunas y muestran coeficientes de I+D no significativamente menores a las empresas especializadas en biotecnología.

5. Conclusiones e interrogantes de investigación: espacios estructurales para las empresas biofarmacéuticas de los países en desarrollo

Es posible concluir que, pese a las altas barreras a la entrada de carácter regulatorio y el continuo avance del conocimiento en materia de biotecnología, se evidencia la existencia de una franja de empresas biosimilares que, si bien son aún incipientes, muestran alto crecimiento. Dicho crecimiento se explica, hasta el momento, por su expansión en los mercados de países emergentes y, en su mayoría, por moléculas biotecnológicas de primera generación.

Como se discutió en este capítulo, las oportunidades de entrada en los mercados de países desarrollados se encuentran asociadas al carácter aún pre-paradigmático de las biotecnologías, que se traduce en la posibilidad de adopción de diferentes escalas productivas, y en los aprendizajes previos en materia de diseño de líneas celulares y manufactura (bioprocesos). No obstante, estas oportunidades enfrentan, al menos, dos fuentes de incertidumbre:

- *La incertidumbre tecnológica ante la inexistencia de una trayectoria definida* lo que, si bien dadas las bajas escalas, posibilita la entrada temprana de empresas medianas de países en desarrollo, puede llevar a un encerramiento (*lock in*) en una trayectoria no viable que trunque la estrategia de entrada.
- *La incertidumbre regulatoria* que implica –a diferencia de otras experiencias de ascenso industrial como es el caso de los semi-conductores y la televisión digital– estándares regulatorios no consolidados. Las guías para la aprobación regulatoria de las moléculas biosimilares de segunda generación están en

elaboración y no son homogéneos entre países, y su definición depende de la confrontación y cooperación en el oligopolio mundial.

Frente a estas oportunidades y fuentes de incertidumbre es posible identificar distintos espacios estructurales de entrada para los países en desarrollo.

1. Espacio estructural de entrada como innovadores, que es el que presenta mayores oportunidades basadas en la I+D, que serán consistentes con una estrategia de salto adelante (*leap frogging*) en la que los países de industrialización tardía logran instalar un diseño dominante aprovechando las ventajas del atraso. Esta posibilidad se puede evidenciar al inicio de un paradigma tecnológico e involucra barreras de conocimiento, construcción de activos complementarios alternativos a los preexistentes y niveles de incertidumbre regulatoria y tecnológica muy alta para un país en desarrollo. Este espacio estructural puede ser viable para estos países en nichos innovativos tales como los test de diagnóstico y servicios (diagnósticos in vitro, terapias génicas) entre otros, con oportunidades más moderadas que en el caso previo y menor incertidumbre regulatoria.
2. Alternativamente, los países en desarrollo pueden orientarse hacia un espacio estructural basado en la imitación duplicativa, con menores oportunidades de aprendizaje y de ascenso industrial, pero también con menor incertidumbre tecnológica y regulatoria. En este espacio estructural, las empresas de los países en desarrollo se insertan como formuladoras de medicamentos a partir de principios activos importados, validando localmente los estándares regulatorios de las empresas proveedoras extranjeras.
3. Imitación creativa orientada a desarrollar biosimilares de primera y de segunda generación (ej.: monoclonales) con mayores oportunidades de aprovechar las ventajas del atraso que en el caso previo. Esta vía presenta una mayor incertidumbre regulatoria en la medida en que se pasa de moléculas de primera generación a segunda generación.

Cada uno de estos espacios estructurales requiere una estrategia nacional particular en términos de distintos tipos de acciones –en materia de oportunidades científicas y tecnológicas, promoción de la generación de recursos humanos y capacidades tecnológicas, contexto de selección del mercado– y un grado de direccionamiento más o menos focalizado.

En función de esta caracterización de los espacios estructurales quedan abiertos algunos interrogantes que trabajaremos en el resto de este libro. En primer lugar, cabe preguntarse si el desarrollo de una estrategia de imitación creativa, que implique necesariamente una concentración de esfuerzos para alcanzar un masa crítica mínima de recursos que permita competir en este segmento del mercado (biosimilares), no atenta contra el desarrollo de un sendero potencialmente innovador en el futuro. O si, alternativamente, aún si la posibilidad de una estrategia innovativa resulta prácticamente inaccesible para los países en desarrollo (dadas las altas barreras e

incertidumbre), la estrategia de imitación creativa focalizada en un conjunto acotado de productos particulares puede generar un efecto de encerramiento tecnológico frente a la próxima oleada de biosimilares. O, por el contario, si el pasaje de una estrategia duplicativa hacia otra creativa es una etapa para luego avanzar hacia el espacio estructural innovador. La pregunta fundamental es por el grado de indivisibilidad de las trayectorias a las que están asociados cada uno de los espacios estructurales de acumulación.

En segundo lugar, y en particular para el caso argentino, una implicancia de política fundamental que tiene que ver con la respuesta que se dé a la pregunta anterior, es si existen en la Argentina capacidades tecno-productivas, recursos financieros y condiciones regulatorias para avanzar hacia una estrategia innovadora (aunque sea en un nicho) o, por el contario, si dados los cambios en la configuración de la industria a nivel mundial, la única opción realmente viable es la que remite al pasaje de la imitación duplicativa a la creativa.

Sección 2
Estrategias nacionales

Capítulo 2.1.
Imitación creativa en países de industrialización tardía: enseñanzas del caso de los biosimilares en Corea e India*

Sebastián Sztulwark**, Matías Mancini***, Santiago Juncal****, Pablo Lavarello*****

1. Introducción

En este capítulo se analiza la experiencia internacional de dos países que en los últimos años han buscado aprovechar las oportunidades de la biotecnología para llevar adelante procesos de ascenso industrial a partir de estrategias nacionales de imitación temprana de productos biofarmacéuticos.

En línea con el marco conceptual desarrollado en el capítulo 1, se parte de la literatura sobre industrialización tardía que ha enfatizado a través de sus trabajos pioneros la existencia de ventajas económicas del atraso. Ventajas que se encuentran asociadas a la posibilidad de una industrialización acelerada sobre la base tanto de un proceso de imitación tecnológica como, fundamentalmente, de un proceso de innovación institucional. Estos procesos de tipo imitativo dieron lugar, en algunos casos, a estrategias innovativas dirigidas a desafiar el liderazgo tecnológico mundial (Gerschenkron, 1968; Hirschman, 1980). Sin embargo, en el caso de los países llamados de industrialización "muy tardía", aquellos que emprendieron un proceso de ascenso industrial a partir de la segunda mitad del siglo XX, la existencia de altas barreras a la entrada de naturaleza tecnológica (complejidad de la innovación) e institucional (existencia de derechos de propiedad intelectual sobre las nuevas tecnologías) los forzó a seguir una trayectoria diferente, basada en el aprendizaje pero no necesariamente en la innovación de punta a nivel mundial (Hikino y Amsden, 1995).

Como surge de la discusión sobre las condiciones a la entrada en la biotecnología aplicada al sector salud, las características del proceso de innovación y la especificidad del proceso regulatorio generan nuevos interrogantes sobre la trayectoria de aprendizaje que se abre para los países en desarrollo que intentan construir una estrategia de promoción industrial sobre la base de una entrada temprana en el mercado de biosimilares. A diferencia de los productos de la farmoquímica, la reproducción de un biofármaco requiere esfuerzos de investigación y desarrollo de una

* Los autores agradecen a Mariel de Vita por la sistematización de los datos de empresas presentados en este trabajo.
** IDEI-UNGS.
*** CEUR-CONICET.
**** IDEI-UNGS.
***** CEUR-CONICET.

envergadura significativamente mayor. Esta especificidad dio lugar a la emergencia de biosimilares, drogas que sirven al mismo objetivo terapéutico que el producto original aunque no sean equivalentes a él. Mientras que en la primera generación de productos biotecnológicos estos podrían ser replicados con una relativa facilidad cuando un país tenía un umbral mínimo de conocimiento en el campo de la biología molecular (como en el caso de la insulina o el interferón), en la segunda generación de productos biotecnológicos existe una mayor complejidad y su desarrollo implica enfrentar mayores barreras a la entrada, más elevadas tanto en materia de I+D como en aprendizaje de producción y en los procesos regulatorios.

Ciertos trabajos que analizaron las experiencias nacionales de promoción de la biotecnología seguidas por varios países en desarrollo mostraron como éstas se basaron en la generación de una infraestructura de ciencia y tecnología (Rezaie et al., 2012; Thorsteinsdóttir et al., 2014). Estos trabajos sostienen que el Estado se limitaría a facilitar la provisión de bienes públicos y la generación de un entorno sistémico para el desarrollo del sector. Cabe interrogarse, en términos generales, si estas políticas se enmarcan en una estrategia nacional que comprende un conjunto de acciones deliberadas a favorecer a ciertas actividades o sectores de una forma más o menos focalizada y cómo estas estrategias se encuadran en ciertas dinámicas estructurales de la industria biofarmacéutica mundial. A fin de responder este interrogante, en este capítulo discutiremos cómo durante los últimos años Corea del Sur y la India vienen desarrollando estrategias nacionales basadas en la entrada como imitador temprano frente a la expiración de patentes de productos farmabiotecnológicos de segunda generación.

Dadas las especificidades tecnológicas e institucionales de los biosimilares de segunda generación, el interrogante concreto que se plantea en este trabajo es en qué medida una estrategia de imitación creativa puede constituir una oportunidad de ascenso industrial para los países de industrialización muy tardía. Para responder a esta pregunta, el trabajo se organiza de la siguiente manera. En primer lugar, se sigue un enfoque de industrialización tardía que, en este libro, fue presentado en el capítulo 1. Sobre esta base, en la sección 2, se analizan los cambios en la dinámica competitiva mundial y en las especificidades de las trayectorias biotecnológicas en el sector salud, con el foco puesto en el pasaje de los biosimilares de primera a los de segunda generación. En la sección 3 se presentan los casos de Corea del Sur y la India, dos países que han avanzado en el desarrollo de estrategias de imitación creativa de biosimilares de segunda generación. Finalmente, en la sección 4, se realiza una reflexión sobre las condiciones para el ascenso industrial a través de la imitación creativa en países de industrialización muy tardía, y se presentan las conclusiones del trabajo.

2. La imitación creativa como respuesta al nuevo contexto competitivo internacional

Como se adelantó en el capítulo 1 de este libro, el ascenso industrial en la industria farmacéutica tradicional se basaba en la imitación duplicativa de moléculas simples. Al igual que los productos electrónicos o metalmecánicos, estas moléculas podían ser

replicadas a costos sensiblemente menores que las originales. En el marco de política e instituciones nacionales orientadas a desarrollar la industria naciente, ciertas experiencias nacionales como la de India lograron llevar adelante un sendero de desarrollo sectorial basado en saltar las etapas de I+D focalizando su estrategia en los aprendizajes y en la manufactura. Esta estrategia pudo ser realizada en tanto que en las tecnologías de síntesis química es posible separar el desarrollo de producto del desarrollo de proceso. Buscando profundizar los elementos generales desarrollados en el capítulo 1, en esta sección se plantea que la imitación en la industria biofarmacéutica no solo no replica este patrón de aprendizaje sino que a medida que se avanza de moléculas biotecnológicas menos complejas de primera generación a aquellas de segunda generación aumentan los requerimientos de I+D aun en el marco de una estrategia imitativa.

2.1. De la imitación duplicativa a la imitación creativa

Tal como se adelantó en el capítulo 1, las drogas desarrolladas a partir de la ingeniería genética comprenden proteínas grandes que son muy complejas para ser duplicadas por síntesis química, método utilizado para desarrollar moléculas simples durante casi un siglo. A diferencia de las moléculas de síntesis química, el diseño de una droga biotecnológica no puede codificarse totalmente en una fórmula. El secuenciamiento del ADN de una molécula compleja no basta para replicar la original existiendo un conjunto de procesos cuasi-artesanales necesarios para reproducirla[1].

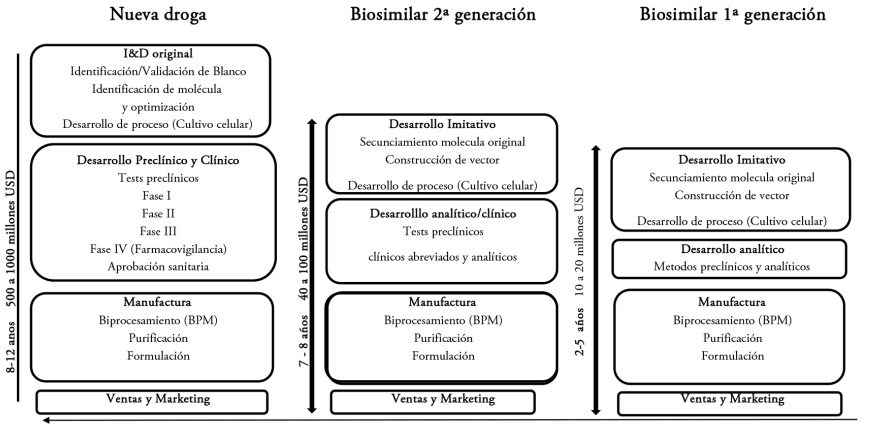
Esto implica que el desarrollo de una nueva droga biotecnológica es indisociable del desarrollo del proceso (Pisano, 2006; Pisano and Shih, 2012). Esta conclusión puede extenderse a la imitación de una droga biotecnológica. Si bien el diseño innovativo permite saltear la etapa de identificación de la molécula y el blanco sobre el que la misma actuará para afectar la enfermedad, el desarrollo imitativo de un biosimilar requiere importantes esfuerzos tecnológicos: la secuenciación de la molécula original y el desarrollo de la célula (el clon) en la que la misma será inserta para su producción mediante cultivos celulares (gráfico N° 1).

Como puede apreciarse en el gráfico N° 1, dependiendo de si es una molécula de primera generación (como la eritropoyetina o una insulina) o una de segunda generación más compleja (un anticuerpo monoclonal), el desarrollo imitativo requerirá o no modificaciones posteriores a su síntesis por métodos de ingeniería genética, así como análisis clínicos abreviados que implican mayores tiempos y costos de I+D.

Luego, la imitación creativa no puede reducirse a realizar aprendizajes de procesos como en el caso de la imitación duplicativa sino que requiere importantes esfuerzos de desarrollo de producto. Dicha dificultad en separar el desarrollo de producto y el desarrollo de proceso se ve reforzada por las barreras regulatorias que exigen estudios de comparabilidad y clínica en pacientes en las distintas etapas de desarrollo imitativo (ver capítulo 1).

1. El carácter altamente variable de la producción biológica hace que las opciones de manufactura influencien las opciones de diseño de producto (y viceversa) en forma sutil y bajo formas difíciles de prever.

Gráfico N° 1
Cadena de valor de los desarrollos innovativo e imitativo en farmabiotecnología



Fuente: Elaboración propia.

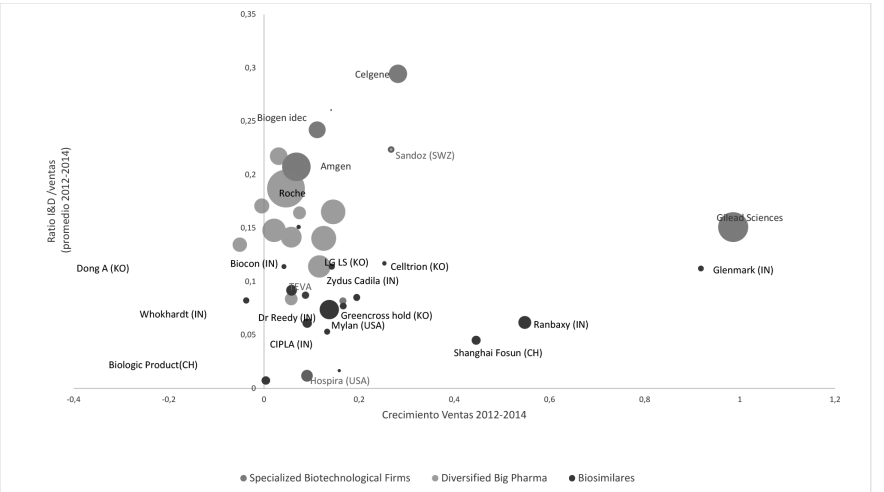
2.2. El contexto competitivo

En este contexto de barreras regulatorias y tecnológicas crecientes, son pocas las empresas de países en desarrollo que pueden ingresar al oligopolio mundial. Partiendo del análisis realizado en el capítulo 1 del oligopolio mundial biofarmacéutico, es posible apreciar en el gráfico N° 2 cómo las grandes firmas farmacéuticas como Roche y las empresas biotecnológicas especializadas como Amgen, Gilead, Celgene (que hoy comparten las primeras posiciones en el mercado) cuentan con elevados coeficientes de I+D sobre ventas.

Las firmas de biosimilares evidencian menor intensidad de I+D que las empresas que desarrollan drogas originales dados los menores costos de desarrollo y clínica (Ver sección 3.1). En dicha diferencia radican las ventajas del atraso. Mientras que las firmas de biosimilares invierten menos en I+D que las innovadoras, su crecimiento en las ventas es en promedio mayor. Ciertas firmas de biosimilares como Glenmark, Ranbaxy y Celltrion alcanzaron tasas de crecimiento superiores al 20% entre 2012 y 2014.

Estas dinámicas son un signo de la alta presión competitiva en un mercado en el que, si bien es oligopólico, compiten distintos segmentos de productos imperfectamente sustitutos. Con el lanzamiento de biosimilares de segunda generación, ciertas firmas invirtieron en procesos de gran escala buscando insertarse en un lapso muy breve de tiempo como principales manufactureros de biológicos. Este es el caso de grandes jugadores de Corea del Sur e India que están entrando en el mercado.

Gráfico N° 2
Contexto competitivo: originadores e imitadores



Fuente: Elaboración propia en base a informes financieros de empresas.

Como se discutirá más en detalle en la sección 4 de este capítulo, entre los primeros entrantes al segmento de mercado de biosimilares más exigente en materia regulatoria, se encuentra la coreana Celltrion. Se trata de la primera empresa de un país de industrialización tardía que obtuvo la aprobación para un biosimilar en Europa y recientemente en Estados Unidos. Celltrion entró directamente en el segmento de alta exigencia regulatoria correspondiente a los biosimilares de segunda generación en países desarrollados. El resto de las empresas de países en desarrollo se orientaron hacia mercados de países también en desarrollo a partir de una estrategia regional. Este es el caso de las firmas de India (como Dr. Reedy's, Biocon, Intas y Cipla) y algunas de América Latina. Aquí predominó una estrategia de entrada secuencial. Luego de expandirse en el mercado local como productores de moléculas de primera generación, reorientaron su estrategia hacia moléculas más complejas en países de menor exigencia regulatoria.

Partiendo del análisis general del capítulo 1, es posible identificar para los países de industrialización tardía, dos tipos de técnicas de manufactura de biosimilares de segunda generación. Por un lado, aquellas técnicas de bioproceso en las que la escala es elevada con tiempos de producción cortos que permite abastecer el mercado global a partir de lotes grandes de producción. Por otro lado, técnicas en las que la escala es menor y favorecen una mayor variedad de productos en lotes chicos.

Es posible ver en el cuadro N° 1 que la técnica intensiva en escala predomina en países que entran directamente al mercado de biosimilares de segunda generación.

Se trata de volúmenes de producción que solo son consistentes con mercados globales. Por su parte, las empresas que se limitan a los segmentos commoditizados de primera generación de biosimilares y aquellos que entran secuencialmente a la producción de biosimilares de segunda generación son consistentes con técnicas de distintas escalas. Mientras que en el caso de las firmas de la India se evidencia una coexistencia de estrategias secuenciales y de entrada directa, en el caso de Corea y China predomina la estrategia de entrada directa. Quizás la estrategia más agresiva es la de la empresa surcoreana Samsung que aún no ha lanzado sus propios productos biosimilares pero apunta a diversificarse en un lapso breve de tiempo desde la electrónica a las ciencias de la vida[2].

Cuadro N° 1
De la imitación duplicativa a la creativa: número de plantas según capacidad de bioproceso y foco estratégico

Capacidad de bioproceso (en litros)	**Argentina**	**Brasil**	**China**	**India**	**Corea**	**Países emergentes**	**Mundial**
>15.000	0	0	0	1	2	3	55
1.000-15.000	1	0	5	9	3	18	62
<1.000	3	6	0	3	2	14	21
Foco estratégico	Argentina	Brasil	China	India	Corea	Países emergentes	Mundial
1ª generación de biosimilares	1	6	4	4	2	17	18
De 1ª a 2ª generación	2	0	1	7	1	11	111
2ª generación de biosimilares	1	0	0	2	4	7	9
Total	4	6	5	13	7	35	138

Fuente: Elaboración propia en base a informes financieros de empresas.

El análisis del entorno competitivo en el mercado de biológicos nos permite inferir que la transición de moléculas biotecnológicas de primera a segunda generación implica mayores barreras a la entrada de tipo regulatorio que requieren un abordaje ofensivo. La escala no se revela como una barrera infranqueable. No obstante ello, es posible identificar dos patrones de aprendizaje, uno directo en el que predomina la gran escala, y otro indirecto o secuencial en el que el aprendizaje es más lento pero im-

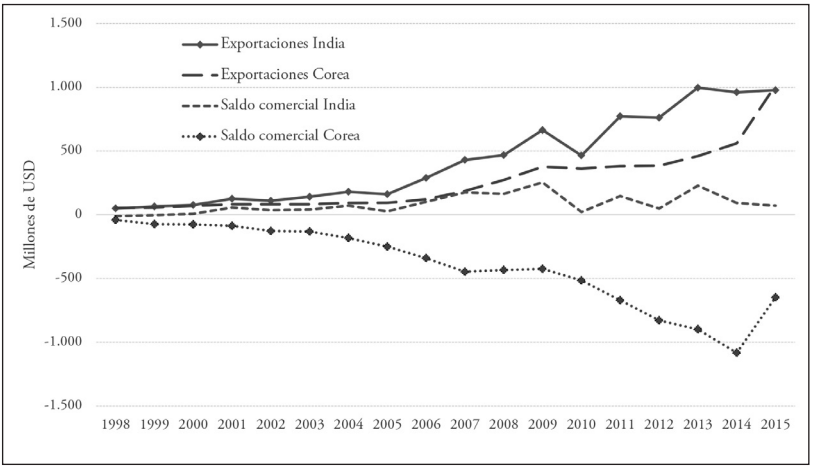
2. Samsung Report 2014,www.samsung.com/us/aboutsamsung/sustainability/sustainabilityreports/sustainabilityreports2014.pdf.

plica menor riesgo de equivocarse de trayectoria. En la sección siguiente se analizará cuál es la base de conocimiento y cuáles las capacidades tecnológicas e institucionales de cada estrategia nacional para los casos de Corea del Sur e India.

3. Experiencias nacionales de ascenso industrial: los casos de Corea del Sur e India

Tanto Corea del Sur como India entraron en los mercados de biotecnológicos como imitadores creativos. No obstante, la elección de este espacio estructural común, la secuencia y la velocidad de entrada fueron diferentes. Es posible apreciar de forma estilizada esta diferencia. Mientras que India se caracterizó por sus superávits comerciales persistentes en biológicos desde los años 90, Corea del Sur parte de niveles de déficit elevados y desde el año 2015 los reduce sensiblemente a partir de un crecimiento exponencial de sus exportaciones.

Gráfico N° 3
Comercio de biológicos de India y Corea del Sur. 1998-2015



Fuente: Elaboración propia a partir de COMTRADE.

En esta sección buscaremos ilustrar que, más allá del espacio estructural elegido, lo que caracteriza a estas dinámicas heterogéneas es su trayectoria previa y la diferencia en la secuencia de política implementada. Mientras la estrategia nacional de India se basó predominantemente en un abordaje secuencial que aprovecha las ventajas de su especialización previa en la industria farmoquímica, Corea adopta una entrada directa en los segmentos más complejos de biosimilares en mercados internaciona-

les, aprovechando sus capacidades previas en manufactura de biológicos como CMO (*Contract Manufacturing Organization*).

3.1. Corea

A diferencia de la estrategia "desde arriba" (*top-down*) implementada por Corea para el desarrollo de su industria electrónica (Kim, 1997), desde el inicio de la difusión del paradigma biotecnológico Corea orientó sus esfuerzos hacia la promoción de oportunidades científicas y tecnológicas y el impulso de pequeñas firmas *start-up* de base tecnológica como formas de reducir la brecha de conocimiento en el campo biotecnológico (Wong, 2004). Como se discutirá a continuación, en los últimos años la estrategia coreana parece estar volcándose nuevamente hacia una estrategia con mayor grado de selectividad y direccionamiento estatal.

3.1.1. Conformación de una base nacional de conocimiento en biotecnología

Si bien Corea había invertido en la promoción de la biotecnología desde los años 80[3], fue principalmente desde los años 90, con el Programa Biotech 2000 (lanzado en 1993), cuando se incrementaron fuertemente los fondos gubernamentales destinados a la inversión en I+D biotecnológica: de USD 66,7 millones en 1994 a USD 444,9 millones en 2003 y USD 987,9 millones en 2009 (Fuente: Corean Research Institute of Bioscience and Biotechnology -KRIBB-[4]).

Wong (2004) sostiene que en la promoción de la biotecnología, el Estado coreano redefinió su patrón de desarrollo industrial actuando principalmente como una plataforma para la emergencia de una industria biofarmacéutica. En este sentido, a diferencia de las medidas de apoyo industrial concentradas en la expansión de los Chaebols, la política estatal privilegió el fomento de un mercado de capitales de riesgo que diera lugar al surgimiento de nuevas empresas de base científica (*start-ups*). Adicionalmente, el Estado buscó promover la interacción entre las nuevas firmas especializadas en biotecnología, la academia y los institutos tecnológicos a través de aglomeraciones territoriales en distintas regiones.

Como resultado de este impulso a la biotecnología a nivel nacional, y a pesar de la aparición de nuevas empresas científicas y la conformación de redes asociativas público-privadas, en los años 80 algunas empresas farmacéuticas coreanas de drogas sintéticas, líderes en la industria nacional, comenzaron a invertir en I+D biotecnológico: Chong Keun Dang Farmacéutica, LG Life Sciences, Dong-a, Green Cross, y Hanmi, entre otras.

Si bien estos esfuerzos tempranos derivaron en algunos logros de la industria

3. A partir de la promulgación de la "Genetic Engineering PromotionAct" en 1983, la biotecnología fue seleccionada como una tecnología estratégica. Bajo esta ley se crearon varios institutos universitarios y organismos públicos de I+D con el objetivo de generar las condiciones para el surgimiento de nuevas empresas biotecnológicas desde un abordaje *bottom-up* (Dirck, 2012). El más trascendente fue el Korean Research Institute of Bioscience and Biotechnology (KRIBB), creado en 1985.
4. Disponible en www.kribb.re.kr.

coreana, en general las empresas domésticas provenientes de la farmoquímica tuvieron dificultades para entrar en el paradigma biotecnológico. En un marco de baja articulación entre las universidades, las instituciones públicas de investigación y la industria doméstica, el abordaje "desde abajo" (*bottom-up*) focalizado en el impulso a la ciencia básica dificultó una mayor explotación del conocimiento científico por las empresas farmacéuticas (Dirck, 2012; Hwang, 2015)[5].

En este contexto, cuando comenzó la transición hacia moléculas de segunda generación, las empresas que venían de la síntesis química no habían realizado las inversiones ni contaban con los umbrales mínimos de capacidades de manufactura y de conocimientos biológicos que demandaba la mayor complejidad de las moléculas. La excepción fue Celltrion, una firma biotecnológica fundada durante el año 2002 que se constituyó inicialmente por medio de una alianza (*joint venture*) con una ex subsidiaria de Genentech (Vaxgen) especializada en la fabricación de vacunas y biosimilares con el objetivo de financiar el desarrollo de nuevos productos. Actuando como CMO, la rápida incorporación de capacidades productivas en bioproceso le permitió a Celltrion, en poco más de una década, sortear las barreras tecnológicas y regulatorias y entrar en el segmento de empresas líderes en la industria mundial de biosimilares. Esta empresa fue la primera de un país emergente en lograr la aprobación de su biosimilar, infliximab, por el EMA. Incluso, en 2016 logró que la FDA aprobase el infliximab en Estados Unidos, siendo el segundo biosimilar que consiguió la aprobación en este país.

Emulando la experiencia de Celltrion, y con el objetivo de acelerar la emergencia de un nuevo sector biotecnológico, desde mediados del año 2000 las políticas coreanas de generación de oportunidades científicas y tecnológicas se combinaron con un enfoque *top-down* que implicó una mayor orientación hacia la acumulación de capacidades de bioproceso. En este sentido, el gobierno privilegió una estrategia imitativa con la finalidad de entrar de manera agresiva en la industria biofarmacéutica mundial a través de una inserción internacional asentada en la producción.

En el año 2006, Corea lanzó su segundo plan biotecnológico denominado "Bio Vision 2016" (para el período 2007-2016) con un presupuesto total superior a USD 15bn para los diez años. A diferencia del previo, este nuevo plan se enmarcó en un enfoque "desde arriba" con lineamientos de políticas más selectivas. Bajo un mismo espíritu, pero abocado específicamente a la producción de biosimilares, en el año 2010 el Ministry of Knowledge Economy (MKE)[6] lanzó un plan de industrialización que buscó convertir a Corea en un país líder mundial en biosimilares en el transcurso de una década. Este plan fue notoriamente ambicioso: se propuso la meta de alcanzar una cuota del 20% del mercado mundial de biosimilares y contar con cinco empresas que operasen a escala global. Basándose en la exitosa experiencia de Celltrion, por medio de este plan, Corea se propuso ingresar directamente como proveedor de biosimilares de segunda generación en países con regulaciones más exigentes.

5. De acuerdo a Hwang (2015), esto se debió a que los fondos nacionales privilegiaron institutos públicos de investigación, universidades y nuevas firmas de base tecnológica *vis-à-vis*, las firmas del sector farmacéutico, y a que existió un bajo grado de complementariedad entre los diferentes ministerios –MOST, MOTIE, MOHW– que implementaron las políticas de apoyo al sector.
6. Desde 2013, Ministry of Trade, Industry and Energy (MOTIE).

Como veremos a continuación, este nuevo enfoque de política industrial y tecnológica combinó la creación de capacidades a través de un esquema de industrias infantes con mecanismos destinados a quebrar la inercia institucional y disciplinar eventuales conductas rentistas.

3.1.2. Capacidades productivas y tecnológicas de las firmas

En materia de capacidades productivas y tecnológicas, el plan de biosimilares buscó construir y consolidar una infraestructura industrial con competitividad mundial. Por un lado, se propuso estimular los CMO e inducir a la expansión de las capacidades de producción a través del establecimiento de plantas que cumpliesen con las normas de buenas prácticas (GMP) y con los estándares regulatorios de países desarrollados (FDA y el EMA).

Para acelerar y asegurar la concreción de este objetivo, el gobierno creó organizaciones y firmas estatales. Por un lado, en 2007 estableció la agencia denominada "Korea Biotechnology Commercialization Center (KBCC)"[7]. El KBCC es una organización de producción por contrato (CMO) que fue adquiriendo experiencia en manufactura a través de la provisión de servicios a empresas líderes de la industria global. Por otro lado, en el mismo año el gobierno estableció el "The Korea National Enterprise for Clinical Trials (KoNECT)" con la idea de convertir a Corea, mediante la capacitación de los empleados y la infraestructura acorde, en un centro de ensayos clínicos de nivel mundial.

Asimismo, el gobierno coreano parece haber tomado nota de las exigentes escalas mínimas de bioproceso y de los umbrales regulatorios que demandan la producción de biosimilares de segunda generación. Consecuentemente, se volvieron a establecer medidas de apoyo industrial dirigidas a condicionar las estrategias de los Chaebols. Luego de declarar en 2009 a la industria biofarmacéutica como uno de los nuevos motores de crecimiento (*new-generation growth engines*), en los últimos años empresas como LG Life Science (LGLS) y Samsung han recibido el apoyo directo del estado para incursionar en la producción de biosimilares. Siguiendo la propia experiencia de Celltrion, los casos de Samsung y LGLS muestran la importancia de las alianzas con jugadores globales para sortear las barreras comerciales que existen en el caso de las moléculas más complejas[8].

---

7. El KBCC fue la primera organización CMO coreana en cumplir normas GMP. En 2009 los derechos de administración del KBCC fueron cedidos a la empresa Binex.

8. Sobre la base de los apoyos recibidos, Samsung Biologics (filial del grupo establecida en 2011) ha invertido fuertemente en plantas de producción que la convertirían en el mayor CMO de medicinas del mundo. Actualmente la empresa ya posee contratos de producción con empresas globales como Bristol-Myers Squibby Roche, y ha logrado, en base a una alianza con Merck, rápidamente la aprobación de dos biosimilares en Corea durante el año 2015. A su vez, Samsung ha establecido *joint ventures* con Quintile y Biogen Idec.

Respecto a LGLS, en el año 2009 fue seleccionada por el MKE como parte de sus proyectos de apoyo lo que le permitió obtener ayuda financiera para I+D en biosimilares. Sobre la base de un programa industrial regional, LGLS desarrolla desde 2011 un MAB (adalimumab) en alianza con MochidaPharmaceutica. Además, LGLS se ha asociado con BioPartners para la producción y comercialización de una hormona de crecimiento en Europa.

3.1.3. Capacidades institucionales

De manera simultánea al impulso de capacidades tecnológicas, el gobierno coreano buscó adoptar los esquemas regulatorios y de propiedad intelectual de países avanzados. Esto implicó una mayor presión competitiva para las firmas farmacéuticas coreanas –que históricamente se habían centrado en la producción de medicamentos genéricos– exigiéndoles un replanteo de sus estrategias.

Respecto al marco regulatorio para la aprobación de biosimilares**,** el plan de industrialización del MKE se propuso explícitamente mejorar el sistema de aprobación sobre nuevos fármacos de forma tal de poder exportar a los países con marcos regulatorios exigentes. Con el fin de mejorar la competitividad internacional de los biosimilares, la antigua agencia Korea Food & Drug Administration (KFDA), ahora devenida en el Ministry of Food and Drug Safety (MFDS), trabajó en cooperación con los fabricantes de medicamentos nacionales estableciendo un sistema de regulación (lanzado en el año 2009) exigente y armonizado con los estándares internacionales de los países avanzados. De hecho, Corea estableció su sistema de regulación para productos biotecnológicos el mismo año que la OMS formalizó la guía para la evaluación de estos productos buscando armonizar las reglamentaciones nacionales. El aprendizaje regulatorio de las organizaciones públicas coreanas se refleja en que el MFDS publica periódicamente guías específicas para ciertos productos biotecnológicos. Inclusive, en el año 2013 el MFDS publicó una guía referente a MABs, convirtiendo a Corea en uno de los pocos países que posee una guía para este tipo de biosimilares.

En resumen, luego de una década de aprendizaje institucional, desde mediados de los años 2000 Corea privilegió una estrategia nacional de industrialización basada en una entrada directa y acelerada en biosimilares de segunda generación a partir de un proceso de imitación creativa. Con este foco, el gobierno coreano promovió la acumulación acelerada de capacidades de producción y comercialización con una selectividad a nivel de firma y de producto (biosimilares de segunda generación). Esta promoción se asentó en el fortalecimiento de la infraestructura industrial y en una gestión estratégica del marco regulatorio involucrando la interacción de las firmas y el Estado. Para apropiarse de mayores cuasi rentas imitativas, esta estrategia requirió un aprendizaje acelerado tanto en el diseño imitativo como en las capacidades de proceso y regulación, junto con la adopción de un alto estatus regulatorio que permite a las empresas coreanas aprender y superar las barreras regulatorias de los países desarrollados.

3.2. El caso de India

3.2.1. Base de conocimiento en el Sistema Nacional de Innovación

India incluyó por primera vez el desarrollo de la biotecnología en una política oficial a inicios de la década de 1980, en su Sixth Five Year Plan 1980-1985 (Chaturvedi, 2007). Lineamientos políticos específicos de desarrollo del área aparecieron más recientemente en 2007, año en que el Department of Biotechnology lanzó la primera National Biotechnology Development Strategy, reconociendo la creciente importan-

cia del sector y en línea con un enfoque de Sistema Nacional de Innovación buscando otorgar coherencia, conectividad y creación de sinergias entre sus distintas subdisciplinas. La publicación de un documento actualizado donde se contempla la estrategia del país para el presente quinquenio (2015-2020) apunta a dar continuidad a esta política pública para el sector, buscando fortalecer los logros alcanzados y actualizando los objetivos a cumplir a futuro (Department of Biotechnology, 2015). Asimismo, el gobierno indio también ha lanzado programas más específicos para la actividad farmacéutica, como la Vision 2020 Programme, New Millenium Indian Technology Leadership y el Drugs and Pharmaceuticals Research Program, que implicaron el apoyo a diversos esquemas de cooperación público-privada (con una lógica *bottom-up*, aunque con variantes *pull* y *push* para la selección de proyectos) para la innovación en el área de medicamentos (Chowdhury, 2011).

El diseño e implementación de estas estrategias tienen lugar en un país que ha desenvuelto una progresiva construcción de su sistema nacional de innovación tras su independencia en 1947. Además de la reconocida trayectoria en los sectores aeroespacial y de energía nuclear, India ha establecido un sistema educativo y de investigación que ha incrementado sus capacidades en diversas áreas de la medicina y ciencias de la vida, donde se destacan los logros alcanzados en vacunas y medicamentos genéricos (Mroczkowski, 2012). En particular, las compras internacionales [llevadas a cabo por agencias como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF)] y la demanda del Estado nacional han jugado un papel destacado para fomentar el desarrollo de vacunas y la producción local (Srinivas, 2006). En efecto, esta base de conocimientos fue paulatinamente desarrollada en el marco del paradigma de síntesis química. Considerando estos elementos, es posible aseverar que la entrada de India en la producción biofarmacéutica se dio de forma progresiva y partiendo desde la experiencia y las capacidades acumuladas en el sector de salud durante décadas.

En su introducción, la Estrategia 2015-2020 sostiene que en India se ha ido creando una fuerte base de capacidades domésticas de ciencia y técnica. A pesar de ello, la Estrategia también señala que la formación de una fuerza de trabajo calificada se encuentra entre las más altas prioridades de los nuevos objetivos en el marco de la necesidad de rediseñar las universidades para generar un ecosistema de científicos, innovadores y emprendedores que permita avanzar hacia la competitividad global (Department of Biotechnology, 2015). Ya en la Estrategia Nacional publicada en 2007, el gobierno indio proyectaba la creación de Centros de Excelencia en Biotecnología, de institutos "estrella" en ciencias de la vida y de mini-centros focalizados en biotecnología en los departamentos universitarios. Esto se complementaba con la iniciativa de lanzar políticas de promoción específicas para determinados sectores y el establecimiento de infraestructura bajo la forma de bio-parques (se proyectaba construir al menos veinte en todo el país) y zonas económicas especiales (Mroczkowski, 2012). Asimismo, el autor identifica tres grandes *hubs* biotecnológicos, uno en la región sur (que incluye a las ciudades de Hydebarad, Bangalore, Chennai y Kerala), otro en el oeste (Maharashtra y Gujarat) y un tercero en el norte del país (región NCR, Lucknow y Punjab) (Mroczkowski, 2012).

3.2.2 Capacidades productivas y tecnológicas de las firmas

India ha sido uno de los países en desarrollo que se ha insertado exitosamente siguiendo una trayectoria de imitación duplicativa bajo el paradigma de la farmoquímica. Como indica Mroczkowski (2012), India se ha constituido desde fines de la década de 1980, en un exportador neto de medicamentos y en líder mundial en el negocio de "investigación por contrato" (*contract research*). Es también el mayor emisor de archivos maestros de medicamentos (Drug Master Files, DMF) y el que cuenta con el mayor número de plantas industriales farmoquímicas aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) por fuera de Estados Unidos (Mroczkowski, 2011), además de contar con centenares de plantas aprobadas por otros países como Gran Bretaña, Alemania, Canadá y Australia (Chowdhury, 2011)[9]. Estas plantas comprenden tanto la producción farmoquímica como, recientemente, plantas de bioproceso. Asimismo, datos del año 2014 indican que India se ha constituido en el segundo país con mayores ventas globales de medicamentos genéricos (por detrás de Estados Unidos) y en el primero entre los países en desarrollo (*Financial Times*, 2015). Adicionalmente, ciertas firmas indias se han ido desplazando progresivamente desde el rol de proveedores de vacunas al sistema nacional de salud pública hacia la inserción creciente como proveedores de instituciones internacionales, en el marco de la ampliación de programas de inmunización por parte de estos organismos (Srinivas, 2006).

Esta proyección internacional se aprecia, en menor medida, en las estrategias empresariales delineadas por firmas indias para lanzar biosimilares por medio de alianzas con laboratorios multinacionales en biofarma. Desde el punto de vista de las firmas indias, el objetivo de estas alianzas es tener acceso a las capacidades clínicas y tecnológicas de las multinacionales. En efecto, Kale y Huzair (2015) sostienen que en materia de biofarma "La principal restricción para las firmas indias es la ausencia de conocimiento en áreas particulares de química médica y biología relacionadas con biosimilares y experiencia respecto a la calidad, seguridad y eficacia". Otras debilidades se ven en la falta de "experiencia para ingeniería reversa de biológicos y para el desarrollo estable de líneas celulares terapéuticamente activas" y en la necesidad de "desarrollar procesos de manufactura para cumplir con las especificaciones y para invertir en nuevas infraestructuras para el control de líneas celulares, purificación y producción de productos biológicos de manera consistente en la escala comercial" (Kale and Huzair, 2015). Estas múltiples necesidades ponen de manifiesto que diferencias en las bases de conocimiento entre el desarrollo de moléculas de síntesis química y biofármacos reducen las posibilidades de aprovechar la experiencia en los esfuerzos de I+D previos (Kale y Huzair, 2015).

Existen tres empresas indias que han desarrollado planes para lanzar biosimilares (de primera y segunda generación) en los mercados de países desarrollados en asociación con una gran empresa de estos países. Se trata de los acuerdos de Biocon con la estadounidense Mylan para el testeo de cuatro moléculas que se hallan en la fase III de las pruebas clínicas (para las cuales planea buscar aprobación en Europa y

9. Las plantas industriales referidas son tanto de biofarma como de síntesis química.

Estados Unidos en 2017); del desarrollo conjunto de dos biosimilares oncológicos del rituximab y el pegfilgrastim entre Dr. Reddy's[10] y la alemana Merck KGaA (lanzamiento planeado para 2018 en Estados Unidos); y del desarrollo del pegfilgrastim entre la canadiense Apotex e Intas, firma india que también estaría buscando un acuerdo con un laboratorio suizo para lanzar el producto en Estados Unidos (Reuters, 2015). Otro tipo de vinculaciones se verifica entre Lupin y la estadounidense Lilly, entre Bharat Biotech y la belga Thrombo Genics y entre Cipla y la china Bio Mab, además de los acuerdos que las mencionadas Biocon y Dr. Reddy's también tienen con las Big Pharma Pfizer y GlaxoSmithKline, respectivamente (IBEF, 2011).

La internacionalización de empresas indias también se ha apreciado en los últimos años en la adquisición de firmas europeas, lo que les ha servido para adquirir o complementar diversas capacidades (comerciales, tecnológicas, de manufactura, etc.)[11]. En efecto, esta proyección se explica en buena medida por el rezago relativo que India registra en capacidades de *upscaling* y acceso regulatorio de desarrollos de biosimilares, sobre todo en la posibilidad de exportar a mercados de países desarrollados, algo reconocido por los propios referentes locales de la industria (Reuters, 2015). Asimismo, se verifica una gran heterogeneidad entre las capacidades acumuladas por los laboratorios indios. Según el análisis de IBEF (2011) para una decena de firmas del sector, las empresas cuentan con escala productiva entre mediana y alta en la etapa de manufactura, que tienden a reducirse a entre medianas y bajas en desarrollo de producto y a bajas en la etapa de pruebas clínicas. Entre ellas, las tres de mejor calificación replican este panorama general: Intas, Dr. Reddy's y Reliance tienen muy altas capacidades manufactureras, altas capacidades en desarrollo de producto y bajas o medianas en pruebas clínicas. En el otro extremo se halla la firma Lupin, que cuenta con muy bajas capacidades de desarrollo de producto y de pruebas clínicas y bajas en la fase manufacturera.

3.2.3. Capacidades institucionales

La exitosa estrategia imitativa duplicativa de India se basó en la trayectoria institucional idiosincrática que posibilitó la acumulación de capacidades manufactureras en síntesis química. La Indian Patent Act de 1970 debilitó drásticamente el alcance de las patentes e incluso abrió la posibilidad de expropiación de las mismas por parte del go-

10. Dr. Reddy's Labs surgió como un jugador global en el mercado de genéricos de pequeñas moléculas en 1984. Tras no haber tenido éxito en el descubrimiento de drogas y en el lanzamiento de sus propias pequeñas moléculas en los países desarrollados, la empresa decidió hacer su entrada en el mercado de biosimilares introduciendo proteínas recombinantes de primera generación (filgrastim, darbepoetin, pegfilgrastimalha) en el mercado local. La experiencia en desarrollo y manufactura de productos en esta primera generación de biosimilares le permitió a Dr. Reddy's ser el primer laboratorio de un país en desarrollo en lanzar una biosimilar de segunda generación (rixutimab) en mercados de regulación menos exigente en 2007.

11. Según Kedron y Bagchi-Sen (2012), las firmas indias Ranbaxy y Dr. Reddy's han adquirido seis y cuatro empresas europeas entre 2000 y 2008, respectivamente. Los orígenes de estas empresas eran alemán (dos casos), británico (dos casos), italiano (dos casos), español (dos casos), francés (un caso) y rumano (un caso).

bierno nacional. Varias empresas nacionales crecieron significativamente durante este período proveyendo API químicos con costos competitivos a los países desarrollados.

El marco institucional cambió radicalmente con la adhesión al Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights (TRIPS), el cual se volvió operativo en India en el año 2005, dos años antes del lanzamiento de su Estrategia de Desarrollo para la biotecnología[12]. El escenario competitivo condujo a la diversidad de estrategias por parte de las empresas; según Kael and Huzair (2015), la nueva ley de patentes resultante generó en los laboratorios indios distintos tipos de respuestas adaptativas (integración vertical, aumento de capacidad, adquisición de marcas, etc.), entre las cuales la más redituable y accesible fue apuntar a los mercados de genéricos en los países avanzados y la más ambiciosa fue desarrollar nuevas capacidades para I+D innovativa (nuevas entidades químicas o nuevos sistemas de *delivery* de drogas). En cualquier caso, los cambios regulatorios y de mercado y la creciente I+D se conjugaron desde entonces para amenazar el crecimiento de la industria local y generar un escenario de incertidumbre (Kale and Huzair, 2015)[13].

El otro gran paso en materia regulatoria fue dado en 2012, cuando el Department of Biotechnology y la Central Drugs Standard Control Organization (CDSCO) de la India publicaron el documento *Guidelines on Similar Biologics: Regulatory Requirements for Marketing Authorization in India*. En dicho documento, se establecen "los requisitos regulatorios, como los requisitos de datos para la manufactura, caracterización, estudios preclínicos y ensayos clínicos, para recibir autorización del mercado de biosimilares" tanto para biosimilares desarrollados como en importados a la India (Mueller and Anand, 2014).

La necesidad de fortalecer las capacidades regulatorias (que, como se indicó en el capítulo 1, es la principal barrera a la entrada de países en desarrollo en biosimilares de segunda generación) es reconocida en la actualización de la Estrategia lanzada en 2015 (Department of Biotechnology, 2015). En particular (y al igual que la propia estrategia biotecnológica), los *Guidelines* han recibido diversas críticas. El hecho de haber sido elaborado conjuntamente por personal de distintos laboratorios (como Dr. Reddy's, Biocon y Roche) que serán objetos de regulación; la no inclusión de pruebas para medir el ratio de cadena pesada vs. cadena liviana de proteínas incluida en los certificados de análisis (documento legal que el regulador evalúa para cada *batch* de la droga lanzada); y la falta de referencia a las provisiones de la Drugs & Cosmetics Act de 1940[14], son algunas de ellas (Thakur, 2015).

---

12. Buena parte de los países de desarrollo tardío siguieron esta secuencia desde mediados de la década de 1990. Corea del Sur y Malasia adoptaron el TRIPS en 1995 (y luego lanzaron sus estrategias de desarrollo en 2000 y 2005, respectivamente) y China en 2001 (inició su plan para la biotecnología en 2006). Singapur y Taiwán adscribieron al TRIPS el mismo año del lanzamiento de su estrategia, en 2000 y 2002 respectivamente (Mroczkowski, 2011).

13. Esto derivó también en estrategias de licenciamiento a terceros en biofarma por parte de ciertos grupos como Glenmark, que concesionó su anticuerpo monoclonal original GBR 500 –un primero en la clase VLA-2, antagonista para el tratamiento de la enfermedad de Crohn y otras patologías inflamatorias– a Sanofi Aventis.

14. La Drugs & Cosmetics Act establece que todos los aspectos técnicos referidos a las regulaciones sobre drogas deben ser referenciados en el Drugs Technical Advisory Board, organismo con una

Asimismo, y en línea con lo ya indicado en relación a las debilidades de la base de conocimiento, las capacidades de regulación que detentan las autoridades indias exhiben una falta de experiencia en lo que refiere a aprobaciones complejas (Thakur, 2015)[15]. Parte de la razón de esta falta de experiencia radica en que el CDSCO depende en la práctica de aprobaciones regulatorias occidentales para realizar aprobaciones en India, ya que casi nunca ha sido el primer organismo regulador del mundo en aprobar un medicamento nuevo (su responsabilidad casi exclusiva ha sido aprobar medicamentos genéricos). Como los biosimilares que se pretenden lanzar en India necesitan pruebas clínicas obligatorias en pacientes, el organismo indio necesita evaluar información de estas pruebas completas para determinar seguridad y eficacia. Por lo tanto, dado que dicho organismo no tiene *expertisse* en llevar a cabo tales evaluaciones para drogas químicas convencionales, no es realista esperar que pueda hacerlo en biosimilares. De hecho, la cuestión regulatoria en India ha estado atravesada por diferentes conflictos de alcance internacional, vinculados a la prohibición para exportar desde India a mercados de países desarrollados y al reforzamiento de los controles sobre productos indios de organismos de regulación internacionales[16].

En suma, el desenvolvimiento histórico de la estrategia nacional india, que ha ido desde el involucramiento en el paradigma clínico hacia el desarrollo de capacidades generales en biofarma, y en particular desde la primera a la segunda generación de biosimilares, enfrenta un nuevo desafío en materia institucional en el sentido de definir qué espacio estructural será ocupado por el país al interior de la industria en el futuro. En otras palabras, la naturaleza meta-paradigmática de la biotecnología y los diferentes tipos de capacidades puestas en juego en cada espacio estructural implican que la experiencia histórica en la actividad farmacéutica no es condición necesaria ni suficiente para desarrollar un escalamiento exitoso y sostenible en la división internacional del trabajo al interior de esta cadena global.

---

amplia representación de médicos, farmacéuticos, burócratas e investigadores, lo que lo hace poco susceptible de ser influenciado por eventuales grupos de interés.

15. Kale y Huzair (2015) también reconocen los severos desafíos implicados en esta materia para India y –en línea con lo indicado en el capítulo 1– la dificultad de contar con científicos experimentados en I+D biológica que puedan entender y monitorear la inmunogenicidad equivalente en los casos de vacunas biosimilares, y de la abultada inversión y capacidad de organización requeridas para reportar eventos adversos y generar información en farmacovigilancia (fase IV de pruebas clínicas).

16. Algunos productos indios han sido directamente sacados de circulación en ciertos mercados. Un biosimilar oftalmológico de la empresa Intas (una versión del Lucentis de la Big Pharma suiza Roche) evidenció inflamaciones apenas dos meses después de ser lanzado al mercado, lo cual la propia empresa asoció a un problema en la cadena de frío del suministro del producto (Reuters, 2015; Thakur, 2015). Asimismo, en 2013 la empresa Ranbaxy fue multada en U$S 500 millones por el Departamento de Justicia de Estados Unidos luego de ser encontrada culpable (entre otros cargos) por venta de drogas adulteradas, mientras que en 2014 productos de la empresa Emcure manufacturados para la israelí Teva fueron retirados del mercado por incumplimiento de buenas prácticas manufactureras (*Financial Times*, 2015). A septiembre de 2015 existían unas 39 plantas de fabricación de medicamentos (pertenecientes a 27 compañías diferentes) a las que se les retiró la posibilidad de exportar a Estados Unidos; estas tensiones se suman a las persistentes diferencias entre los países desarrollados e India vinculadas al respeto a la propiedad intelectual y a los crecientes controles de precios de medicamentos en este país (*Financial Times*, 2015).

4. Conclusiones

Dada la especificidad del paradigma biotecnológico en el sector salud, los procesos de imitación de biosimilares de segunda generación no pueden limitarse a la simple duplicación de drogas existentes. Se trata de procesos de imitación creativa que involucran no solo aprendizajes de proceso sino también desarrollo de productos. Como el aprendizaje en el proceso y el desarrollo de producto no son totalmente separables, la imitación creativa requiere integración y co-localización de las actividades de desarrollo y manufactura. Este carácter imperfectamente separable se ve reforzado frente a la nueva generación de drogas biofarmacéuticas en las que el comportamiento estratégico de los incumbentes en la definición de los estándares técnicos resultan en mayores umbrales regulatorios y de experiencia en bioprocesos.

Frente a las barreras regulatorias crecientes, es posible apreciar distintas estrategias nacionales de ascenso industrial a partir de biofármacos. En el caso de India, se adoptó una estrategia de entrada secuencial, basada en el reforzamiento de un sistema nacional de innovación orientado al desarrollo del sector biotecnológico sin focalizar en un espacio estructural específico. El gobierno indio ha llevado adelante una política de apoyo a la infraestructura de I+D construyendo centros de excelencia e incentivando la formación y la generación de capacidades en biomedicina. A través de estas iniciativas, el gobierno busca aprovechar los aprendizajes previos de la industria farmacéutica en la manufactura de genéricos, en particular en las etapas clínicas de la cadena de valor (aunque con una alta heterogeneidad de las capacidades alcanzadas por sus distintas empresas). La mayoría de las empresas que incursionó en biofarma llevó adelante una transición desde la farmoquímica a los biológicos, desarrollando imitativamente moléculas de primera generación y, a partir de allí, se fue desplazando a moléculas de segunda generación. Con todo, los planes de CyT no parecen avanzar hacia el apoyo a la generación acelerada de capacidades tecnológicas en la manufactura, y los aprendizajes regulatorios se dan en el marco de un bajo grado de autonomía del Estado frente a los grandes grupos farmacéuticos locales.

En el caso de Corea, se partió de una industria farmacéutica poco desarrollada en la que inicialmente se buscó generar las condiciones para la emergencia de nuevas empresas biotecnológicas especializadas desde un abordaje *bottom-up*, impulsando el desarrollo de una infraestructura de CyT. Después de un período de experimentación, se asistió al pasaje desde este tipo de políticas a un abordaje del tipo *top-down* a través del cual se busca direccionar los distintos componentes del sistema nacional de innovación hacia el desarrollo de biosimilares de segunda generación a partir de la generación de plantas de gran escala. La opción deliberada por un espacio estructural orientado a la imitación de moléculas innovadoras revela un alto grado de focalización propio de la estrategia coreana desde los años 60. Al igual que en las políticas industriales aplicadas para otros sectores, esta estrategia se orienta a apoyar procesos de diversificación de los *Cheabols* mediante distintas acciones incluyendo la creación de activos críticos de propiedad estatal faltantes transitoriamente, y el apoyo deliberado a alianzas con empresas extranjeras que cuenten con ventajas regulatorias. En este marco, ciertas empresas coreanas han logrado superar en forma acelerada las

barreras tecnológicas y regulatorias, entrando directamente en los mercados de países desarrollados de biosimilares de segunda generación.

La principal lección de este análisis comparativo es la existencia de un dilema en la definición de una estrategia nacional de ascenso industrial a partir de biofármacos. Una estrategia de tipo genérica, que se basa en el fortalecimiento del sistema nacional de innovación sin una focalización en un espacio estructural específico, ofrece menores oportunidades, en términos de velocidad y escala, para un ingreso exitoso en los mercados globales, en particular en aquellos que tienen una mayor exigencia regulatoria. No obstante, este tipo de estrategia reduce los riesgos de encerramiento en una trayectoria muy acotada en un contexto de alta incertidumbre tecnológica y regulatoria propia de un paradigma que no termina de consolidarse. La focalización de todos los instrumentos y acciones de políticas en el desarrollo imitativo de biosimilares de segunda generación puede llegar a bloquear la oportunidad de acumular capacidades de I+D para la próxima oleada de innovación biotecnológica.

Qué estrategia nacional es la más adecuada para avanzar en un proceso de ascenso industrial es una pregunta aún abierta. Su respuesta dependerá de la evolución de las condiciones regulatorias en los países desarrollados durante los próximos años y de la capacidad de dichas estrategias para llevar adelante un proceso acelerado de transformación productiva, no solo en términos de aprendizaje tecnológico sino también en materia de capacidades institucionales para enfrentar una compleja trama regulatoria internacional.

Capítulo 2.2
Biotecnología para salud humana, estrategias de desarrollo y políticas públicas Brasil 2004-2016

Carlos Bianchi*, Carlos Torres Freire**

1. Introducción

El desarrollo de biotecnología para salud humana en Brasil ha sido estudiada desde diversas perspectivas por autores brasileños y extranjeros (Márques y Gonçalves Neto 2007; Rezaie et al., 2008; Ferrer et al., 2004). Sin pretensión de ser exhaustivos es posible reconocer al menos tres abordajes sobre el tema. Desde la economía industrial y de la tecnología se ha estudiado el proceso de creación de capacidades y desafíos para el alcance (*catch-up*) de la frontera tecnológica en el área (Torres y Hasenclever, 2016; Tigre et al., 2016; Guennif y Ramani, 2012). En estrecha relación con la anterior, existe una vasta literatura sobre el desarrollo de capacidades de investigación e innovación y sobre la vinculación de los agentes (Torres Freire, 2014; Paranhos, 2012, Cassiolato et al., 2011). Finalmente, es posible identificar un número importante de trabajos que analizan la emergencia de la biotecnología para salud humana en Brasil como uno de los aspectos relevantes en el desarrollo del sistema de innovación en salud (Caliari y Rapini, 2014; Torres Freire, Golgher y Callil, 2014; Vargas et al., 2012; Reis et al., 2010).

Este ensayo dialoga con esos tres abordajes y pretende aportar al estudio de la estrategia de desarrollo de la biotecnología para salud humana mediante el mapeo y análisis de las políticas públicas en el área.

Este trabajo parte de la explicación que afirma que el desarrollo de la biotecnología para salud humana en los países que lideraron la incorporación de esta alternativa tecnológica, se ha explicado como el resultado de un proceso interactivo entre la emergencia de nuevas oportunidades tecnológicas, formas de organización de empresas y mercados que impulsaron la creación de nuevos regímenes de propiedad intelectual, y una fuerte inversión pública en instrumentos trasversales (Pisano, 2006 y 2010; Orsenigo et al., 2001; Hopkins et al., 2007; Coriat et al., 2003). En ese marco, la emergencia de un nuevo régimen de innovación en biotecnología para salud permite explicar el proceso de algunos países desarrollados, principalmente el

* Universidad de la República, Instituto de Economía, Uruguay.
** Centro Brasileiro de Análise e Planejamento, Brasil.

caso de los Estados Unidos, como un proceso de articulación virtuosa entre políticas horizontales, formas de regulación y mecanismos de mercado (Bianchi, 2016; Pisano, 2006; Coriat et al., 2003).

No obstante, ese proceso no se observa para los países en desarrollo. En esos casos el proceso de desarrollo de biotecnología para salud humana ha seguido diferentes patrones, con desarrollo desigual de las capacidades de producción e innovación, y de los sistemas de regulación y financiamiento.

A su vez, en los países en desarrollo, el aprovechamiento de la biotecnología para salud humana ha sido un objetivo de política pública. Esto ocurre en el área social, en tanto puede afectar las posibilidades de atención a la salud de la población, y también en el área industrial ya que se trata de una transformación tecnológica que puede generar procesos de cambio estructural y mejora del desempeño económico a nivel micro y meso económico (Mytelka, 2006).

En ese contexto, la emergencia de soluciones biotecnológicas para salud humana ha sido percibida como una ventana de oportunidad para la entrada en el mercado de empresas y organizaciones de países en desarrollo. Esa percepción se basa en el abordaje tradicional sobre ciclos tecno-económicos (Pérez y Soete, 1988) que prevé que existan mayores oportunidades para la entrada de nuevos actores en el comienzo de un ciclo tecno-económico donde la experiencia acumulada por los líderes es menor y el conocimiento requerido es principalmente codificado y trasmisible (Tigre et al., 2016).

No obstante, las características propias de la biotecnología (Lavarello, 2016; Sabatier et al., 2012) y de la organización del mercado de cuidados de salud (Srinivas 2012; Grebel, 2011), muestran diferentes barreras tecnológicas e institucionales para la entrada de nuevos actores al mercado de biotecnología para salud humana. En tal sentido no es esperable la difusión de la biotecnología y la entrada de nuevos actores productores como un proceso natural de difusión de las ondas del ciclo tecno-económico.

Al mismo tiempo, varios países en desarrollo han llevado adelante políticas activas de promoción de la biotecnología para salud humana. En muchos casos, dicha estrategia se implementó como parte de una política activa de las industrias vinculadas a los servicios de salud (Rezaie, 2011; Mytelka, 2006; Vargas y Bianchi 2013). Como señala Mytelka (2006) en las diferentes experiencias nacionales es posible encontrar factores en común, sin embargo, las características idiosincráticas de cada país hacen que puedan observarse diferencias en el tipo de política y en los resultados alcanzados (Guennif y Ramani, 2012).

En este capítulo se describe cómo en Brasil se creó, entre 2004 y 2016, un conjunto de políticas de promoción de la biotecnología en salud humana estructuradas a partir de objetivos de política industrial, tecnológica y de prestación de salud. Esas políticas tuvieron hasta el momento un efecto parcial en el desarrollo de las capacidades de innovación y producción de soluciones biotecnológicas. No obstante, a través de la experiencia reciente puede leerse el esfuerzo sostenido del Estado brasileño por una política de desarrollo de la biotecnología para salud humana que permitiese participar de mercados globales a partir de la resolución de problemas nacionales (Guennif y Ramani, 2012).

Luego, a lo largo de este capítulo se analiza la experiencia brasileña en biotecnología para salud humana a partir de las dimensiones comunes a todo el libro: las capacidades de creación de conocimiento; el entramado empresarial y el marco institucional. Las mismas se analizan a la luz de la tesis antes propuesta: entender el desarrollo de la biotecnología para salud humana en Brasil como un proceso promovido por el Estado y centrado en la articulación de políticas de salud.

2. Abordajes sistémicos sobre innovación en salud: el concepto de *complejo industrial de la salud*

La utilidad y validez del abordaje sistémico para los estudios de innovación en salud es ampliamente reconocida en la literatura (Consoli y Mina, 2009). No obstante, este argumento parece aún más importante para el caso brasileño. Algunos autores destacan que el Sistema Universal de Salud (SUS) es uno de los pactos sociales más relevantes en la sociedad brasileña después de la recuperación de la democracia en la década de 1980 (Vargas, 2009). La experiencia de desarrollo de la biotecnología para salud humana en Brasil no puede ser entendida si no se considera el pacto social de la salud y cómo el mismo se articuló durante el período de estudio con la política industrial y de innovación, teniendo entre uno de sus ejes principales el desarrollo de soluciones biotecnológicas nacionales.

Para comprender esta articulación diversos trabajos recurren a abordajes sistémicos de la economía de la innovación. Algunos autores se basan en el concepto de sistema nacional de innovación (SNI) en salud para analizar los procesos de creación de conocimientos y su articulación con la oferta y demanda de bienes y servicios (Caliari y Rapini, 2014; Cassiolato y Albuquerque, 2002). Estos últimos aplican el concepto de SNI de salud (SNIS), que permite al mismo tiempo analizar la acción articulada de los agentes (empresas, centros de investigación y gobierno); y desagregar el SNIS en diferentes sectores o subsistemas.

El concepto de Complejo Económico Industrial de la Salud (CEIS) se nutre de diversas fuentes teóricas, pero principalmente de la perspectiva del sistema nacional de innovación y de la economía industrial estructuralista (Gadelha, 2003). De esta manera se enfatiza el carácter sistémico de los procesos de innovación y producción integrando las diferentes esferas de gobierno, producción e investigación en salud. El mismo se desarrolló a partir del estudio del caso brasileño y fue la referencia teórica para buena parte de las políticas implementadas en el área (Gadelha et al., 2012; Gadelha, 2003).

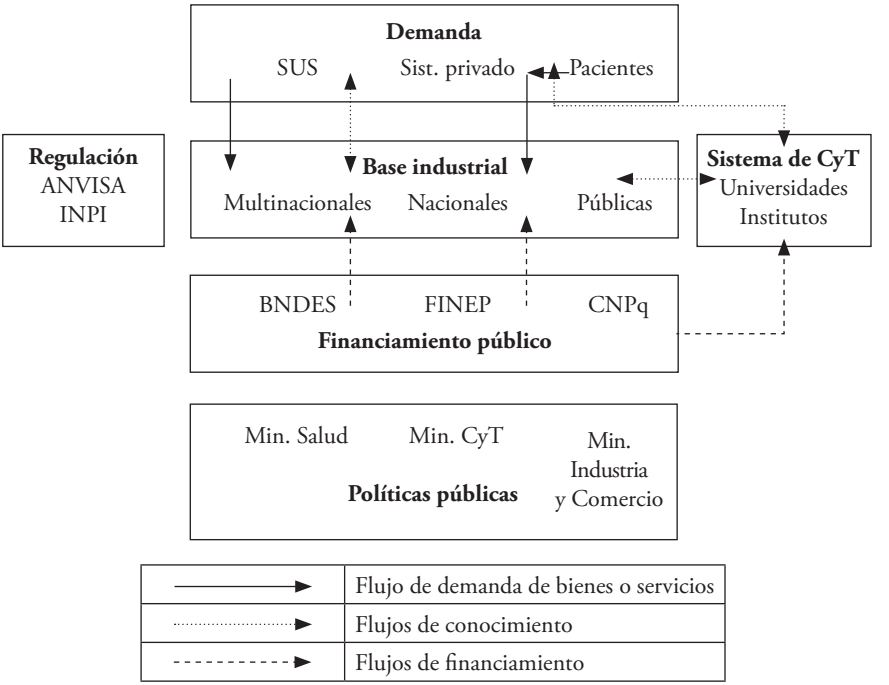
El CEIS ofrece claves analíticas para el entender las relaciones entre la política de salud, la política industrial y la de innovación. El mismo destaca la importancia de la base científico-tecnológica de las actividades de cuidado para salud humana y los requerimientos de constante innovación que las mismas enfrentan. A su vez, esa característica atraviesa diferentes ámbitos, desde la atención directa a la salud de las personas en hospitales y policlínicas hasta la producción de insumos, medicamentos, equipos e infraestructura. Pero lo que tal vez es la principal característica de este complejo

es que las actividades de salud están insertas en un contexto político e institucional particular que determina cómo se movilizan recursos para su funcionamiento. Como fue mencionado más arriba, en el caso brasileño la Constitución de 1988 introdujo un cambio fundamental con la expansión de la salud como derecho universal. Asimismo, la extensión de los programas sociales en la década de 2000 motivó un fuerte incremento del acceso a servicios de salud que se tradujo en un aumento sensible de la demanda hacia los sectores industriales que integran el CEIS.

De acuerdo con las estimaciones del Ministerio de Salud, el CEIS en Brasil moviliza alrededor de USD 90000 millones por año y emplea cerca de 20 millones de personas entre empleos directos e indirectos.

La importancia económica y tecnológica del CEIS, así como el hecho de que buena parte de las actividades se realizan en la esfera pública, motivó que la política se organizase a partir de este concepto, como guía para promover la vinculación de la producción de bienes y servicios, el estímulo a la investigación e innovación sobre aspectos prevalentes en el país, y el uso del poder de compra pública como mecanismo de movilización de la oferta.

Diagrama N° 1. Complejo Económico Industrial de la Salud - Brasil



Fuente: Caliari y Rapini, 2014; Gadelha, 2003.

El diagrama N° 1 resume la concepción del CEIS, señalando los tipos de flujos entre los actores principales para el caso brasileño. En la siguiente sección se analizan los principales esfuerzos públicos para la promoción de la biotecnología en salud humana, así como también se destacan algunos de las transformaciones más significativas en el aparato productivo.

3. Política de desarrollo de biotecnología en el marco del CEIS

Como se mencionó más arriba, la política de promoción de biotecnología para salud humana en Brasil debe entenderse como parte de un nuevo acuerdo social en torno al desarrollo del sistema universal de atención a la salud (SUS). Desde la Constitución de 1988 el Estado brasileño expandió el sistema público de salud y, principalmente, a partir de la década de 2000, se llevaron adelante acciones para consolidar el SUS en diálogo con otras políticas públicas. En ese período se realizaron cambios regulatorios como la "Ley de Genéricos" (Brasil, 1999) y la creación de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA), como también instrumentos de financiamiento de investigación y desarrollo (I+D) para productos de salud, llegando hasta políticas de innovación del lado de la demanda, como son las compras públicas para promover el desarrollo tecnológico y la producción nacional. El estímulo estatal para el sector salud alcanzó, por lo tanto, no solo la provisión de servicios de salud y el financiamiento de los prestadores de servicios, sino también la compra de equipamientos y drogas por medio de los laboratorios públicos y por asociaciones público-privadas (Gadelha, 2006; Shadlen y Fonseca, 2013). En ese contexto, las actividades de I+D y de producción de los proveedores de bienes y servicios se expandieron durante el período que cubre este capítulo.

Una de las primeras iniciativas importantes para el fomento de la industria farmacéutica en Brasil fue la llamada "Ley de Genéricos". En ese momento, la agenda de política pública tenía tres objetivos principales: facilitar el acceso de la población a medicamentos, mejorar la calidad de los mismos y estimular la competencia comercial. El fuerte crecimiento de la demanda doméstica a partir de 2004 (alcanzando un monto de USD 24000 millones en 2013), estuvo acompañado de cambios sociales, mayor movilidad ascendente, transición demográfica y epidemiológica, un crecimiento significativo de la participación de la industria nacional en el mercado interno, y la política activa desde 2004, son parte de los cambios en el mercado de medicamentos en Brasil en el período considerado.

Actualmente, los medicamentos genéricos funcionan como reguladores de precios al ejercer presión a la baja sobre los medicamentos originales de marca. Sin embargo, la dinámica del mercado de genéricos se tornó uno de los determinantes de la evolución del mercado farmacéutico en Brasil. Esa regulación ayudó a establecer un nuevo patrón para el desarrollo y registro de medicamentos en el país (equivalencia farmacéutica y bioequivalencia).

En ese proceso, la ANVISA tuvo un papel fundamental. La misma tiene como misión proporcionar al consumidor mayores garantías de calidad sobre los

medicamentos producidos en el país. Para eso debe obligar a las empresas instaladas en Brasil a invertir en la adecuación de sus instalaciones, procesos y productos a las nuevas regulaciones. Esos cambios contribuyeron a la creación de una regulación más segura para el desarrollo tecnológico en el área de salud humana.

Por otra parte, las diferentes políticas industriales lanzadas en este período tuvieron entre sus objetivos prioritarios el apoyo a las actividades de biotecnología humana, tanto en la fase de I+D como de producción.

La Política Industrial, Tecnológica y de Comercio Exterior (PITCE), lanzada en 2004, destaca la cadena farmacéutica como una de las cuatro prioridades. Al mismo tiempo, esa política define a la biotecnología como un área estratégica para el desarrollo pero también como área transversal con potenciales impactos en otras actividades del sector.

En consecuencia, el Banco Nacional de Desarrollo Económico y Social (BNDES), creó el Programa de Apoyo al Desarrollo de la Cadena Productiva Farmacéutica (PROFARMA). En sus inicios, el PROFARMA tenía amplios objetivos que buscaban promover la producción nacional de medicamentos e insumos, a la vez que mejorar la calidad de los mismos adecuándolos a los patrones regulatorios. Se procuraba también contribuir a reducir el déficit de la balanza comercial sectorial que alcanzó niveles críticos debido al aumento de producción de medicamentos nacionales en base a principios activos importados. Según datos oficiales, el déficit de la balanza comercial del CEIS pasó de USD 3000 millones en 2003 hasta USD 11500 millones en 2014, siendo que la mitad del déficit corresponde a medicamentos e insumos farmoquímicos, 24% a equipamientos, 18% a hemoderivados y 10% a vacunas, sueros y reactivos[1].

Asimismo, el PROFARMA buscaba estimular actividades de I+D en las empresas como medio para alcanzar los objetivos antes mencionados (Capanema et al., 2008). De acuerdo con la evaluación realizada por técnicos del BNDES la mayor proporción de los montos fue destinada para la adecuación de plantas productivas en función de las nuevas normas de producción y, en segundo lugar, para la realización de test de biodisponibilidad para registro de medicamentos similares. Alrededor del 55% del financiamiento se asignó a grandes empresas, siendo que las pequeñas y medianas solo aumentaron su participación cuando el BNDES flexibilizó las exigencias de cobertura de riesgo (Palmeira Filho y Capanema, 2010). De esa manera, el PROFARMA funcionó más como una fuente de recursos para que la industria farmacéutica nacional se adecuase a las nuevas normas regulatorias que como un programa de estímulo a la innovación.

Con el lanzamiento del Programa Más Salud, en 2007, se define el desarrollo del Complejo Industrial de la Salud (CIS) como uno de los ejes estratégicos para la política de salud. Ese mismo año, el Plan de Acción en Ciencia, Tecnología e Innovación 2007-2010, jerarquiza la importancia de los insumos para salud humana orientando el financiamiento y las acciones del sistema de CTI para esa área. Muy cerca en el tiempo, la Política de Desarrollo Productivo (2008) selecciona al CIS como un área estratégica "portadora de futuro". En ese mismo año se crea el Grupo Ejecutivo del Complejo Industrial de la Salud (GECIS), que funciona como instrumento del

1. Fuente: GIS/ENSP/FIOCRUZ, Rede Alice/MDIC.

Ministerio de Salud para integrar políticas del gobierno federal relacionadas con el CIS. En ese contexto el PROFARMA fue revisado ampliando sus competencias para apoyar la articulación de las políticas industriales y de salud, de manera de contribuir a la sustentabilidad del SUS.

Es en la tercera fase del PROFARMA, lanzada en 2013, que se jerarquiza el desarrollo de capacidades de producción e innovación en productos y procesos biotecnológicos dentro del CIS. Esta última fase del programa estuvo enfocada en promover procesos de innovación más que de adecuación de infraestructura o procesos, y fue en ese marco que se definió a la biotecnología como una de las áreas estratégicas. Según información del Banco, el programa estará vigente hasta 2017 con un presupuesto de USD 1400 millones.

El énfasis en el desarrollo de productos biotecnológicos y en el apoyo a proyectos de I+D en innovación (I+D+i) en salud estuvo relacionado con la creación de un nuevo programa denominado PROFARMA Biotecnología, cuyos objetivos no difieren significativamente de los anteriores pero se enfocan específicamente en el desarrollo de la industria de biotecnología para salud humana (BNDES, 2014).

En 2015, el total de financiamiento otorgado por el BNDES para productos farmacéuticos llegó a USD 1200 millones, siendo que el 21% de la cartera de operaciones del PROFARMA (USD 360 millones) estaba destinada para proyectos de biotecnología, lo que muestra que la ejecución acompañó la evolución de los objetivos del programa (Vargas et al., 2016).

Esta estrategia fue reforzada desde el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación (MCTI), cuando lanzó la "Estrategia Nacional de CTI" de 2012. Esta política consolidó la visión de la industria de base química y biotecnológica como áreas críticas desde el punto de vista económico y tecnológico. Entre las actividades que se buscaban promover en esas industrias, se encuentra la producción de fármacos y medicamentos, hemoderivados, vacunas, sueros y toxinas, así como reactivos para diagnóstico. Se enfatizaba la creación de instrumentos colaborativos entre actores públicos y privados, que permitiesen la transferencia de tecnología y *know how* de los laboratorios privados para los laboratorios públicos nacionales (MCTI, 2011).

Estas líneas de actuación se pusieron en práctica a partir de lo planteado en el Plano Brasil Maior (2011) y el decreto específico asociado, donde se establecieron las directrices de las "Alianzas para el Desarrollo Productivo" (PDP según la sigla en portugués). Ese instrumento busca explícitamente articular la política industrial, tecnológica y de innovación de acuerdo con las metas de la política de salud. Sus principales objetivos son promover el desarrollo y producción de bienes que permitan mejorar el acceso a tecnologías prioritarias, reducir la vulnerabilidad del SUS respecto a la oferta externa, de manera que en el largo plazo se logre desarrollar nuevas tecnologías estratégicas y generar mayor valor económico (Ministerio da Saúde, 2013).

Las PDP son alianzas entre organizaciones públicas y empresas privadas de capital nacional o extranjero que tienen como objetivo específico generar mecanismos de transferencia de tecnología e innovación para alcanzar los objetivos generales antes mencionados. El uso del poder de compra como instrumento de Política Industrial y de Innovación del Ministerio de Salud (MS) es un factor clave para este programa

en el área de biotecnología para salud humana. De esa manera se logra la demanda efectiva para los bienes desarrollados y producidos mediante las PDP que viabilizaría la expansión posterior de la oferta. Hasta 2015, el presupuesto asignado para este instrumento en el área salud era de más de USD 3,5 millones.

Las adquisiciones de medicamentos por parte del MS en 2014 muestran que, medido en volumen, el 88% corresponde a fármacos de base química y el 12% a biológicos. Sin embargo, los valores contratados indican que los fármacos representan el 39%, y los biofármacos el 61% del valor contratado. Eso revela la importancia económica dada al desarrollo de productos de base biológica que siendo pocos responden por una alta proporción de los recursos gastados.

El diagnóstico que se mantiene es que existe baja capacidad innovadora en la industria brasileña del CIS (farmacéutica y de equipamientos médico-hospitalarios) a la vez que falta articulación con la base científica nacional. De esa manera, las PDP buscan actuar sobre un doble problema: el déficit comercial sectorial y la baja capacidad innovadora nacional.

Según el Ministerio de Salud, en 2015 existían 98 acuerdos de PDP en ejecución para la producción nacional de 91 productos en general, siendo 60 medicamentos (antiretrovirales, fármacos para enfermedades olvidadas y biosimilares para tratamiento de cáncer y enfermedades autoinmunes) y 6 vacunas. El programa incluye 19 laboratorios públicos y 50 privados, de capital nacional y extranjero (MS, 2016).

La participación de las PDP en las compras del MS creció hasta 2015 y, según el último dato del que se dispone, alcanzaron 27 productos. En 2011 se adquiría por este mecanismo un total de USD 727 millones, que en 2014 alcanzaba USD 1200 millones, a precios corrientes. En ese marco, el Ministerio de Salud estima que se logró un ahorro de aproximadamente USD 620 millones a precios corrientes de 2015, al tiempo que se prevé que ese ahorro se duplique al terminar de implementarse las PDP.

Entre los resultados positivos del programa está el fortalecimiento de la base productiva para salud humana, principalmente en lo que refiere a la introducción de innovaciones en el sistema productivo brasileño, sea en las empresas farmacéuticas o en los laboratorios públicos. Por otro lado, existen críticas sobre la participación de los laboratorios públicos sin una infraestructura adecuada y la importancia de la presencia de alianzas enfocadas en transferencia de tecnología para la producción de medicamentos cuya patente expiró o está próxima a expirar.

Otro instrumento de incentivos para la innovación que tuvo aplicaciones en actividades de biotecnología para salud humana es el "Plan Innova Empresa". Este programa diseñado e implementado por la Financiadora de Estudios y Proyectos (FINEP) en 2013, busca incentivar la innovación y apoyar proyectos de mayor riesgo tecnológico en diversos sectores de la economía. El mismo está articulado con las PDP y busca coordinar ministerios y agencias públicas a la vez que combina diferentes instrumentos de apoyo de la FINEP (crédito y subsidios no reembolsables) junto con las PDP del MS y otros instrumentos de crédito del BNDES.

De acuerdo con información de FINEP (2015) fueron abiertas cuatro líneas de financiamiento para actividades de investigación e innovación: crédito para empresas con tasas de interés subsidiadas y un período de gracia, subsidio económico a firmas,

apoyo no reembolsable para alianzas entre instituciones de ciencia y tecnología y sector privado, y renta variable por participación en empresas de base tecnológica.

Dentro del conjunto de políticas de apoyo a la biotecnología para salud humana está el "Innova Salud", coordinado por la FINEP junto con el MS, el BNDES y el Consejo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico (CNPq). Este programa apoya proyectos de I+D+i en instituciones públicas y privadas en el ámbito del CEIS, cubriendo cinco áreas temáticas: i) biofármacos, farmoquímicos y medicamentos; ii) medicina regenerativa, iii) hemoderivados, reactivos para diagnóstico y vacunas; iv) equipamientos, materiales y dispositivos médicos; v) telesalud y telemedicina. Las tres primeras tienen relación directa con la investigación y producción en biotecnología, y la misma FINEP destaca el objetivo de ampliar la producción doméstica de biofármacos, como anticuerpos monoclonales y proteínas terapéuticas (FINEP, 2015)

Según lo que establece la FINEP, este programa tiene como objetivo apoyar a las empresas brasileñas en el desarrollo y dominio tecnológico de las cadenas productivas de biofármacos y medicamentos y así disminuir la dependencia tecnológica de las mismas. La estrategia para ello se encuadra dentro del esquema general de *catching-up* tecnológico, y se apoya el desarrollo de productos, procesos y servicios innovadores en el CEIS.

En la línea del programa Innova Salud dedicada a biofármacos, farmoquímicos y medicamentos, contempló planes de negocios de 15 empresas con actividades biotecnológicas, en los que la FINEP invirtió aproximadamente USD 340 millones en el bienio 2014-2015. El formato del programa, con la integración de instrumentos (crédito y poder de compra del Estado, por ejemplo), ayudó a fortalecer la relación entre empresas, institutos de ciencia y tecnología y los actores públicos del área de salud. Un ejemplo de eso es la inversión de la FINEP en 17 PDP, por medio de 5 laboratorios públicos y 5 privados nacionales. Entre los productos biológicos cuyo desarrollo fue apoyado por el programa se encuentran seis anticuerpos monoclonales[2] para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer (mama, colon, pulmón, cabeza y leucemia) y de enfermedades autoinmunes (enfermedad de Crohn, espondilitis anquilosante y psoriasis, artritis reumatoide y colitis ulcerosa).

La producción de vacunas, reactivos para diagnóstico y biofármacos en instituciones públicas también fue reforzada a partir de las PDP, por ejemplo en los institutos Butantan y Fiocruz. En el caso de este tipo de instituciones, el uso del poder de compra del Estado no es una práctica novedosa en Brasil. En el marco del Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI), en vigor desde 1975, la producción de inmunobiológicos (sueros y vacunas) en los laboratorios públicos, es considerada en la literatura una estrategia exitosa no solo por la inmunización en sí, sino también por la articulación entre la política de salud y la política industrial. Existió una integración de las actividades de I+D y producción con las demandas del sistema de salud. Actualmente, en Brasil, así como la producción de fármacos y medicamentos la realizan laboratorios privados nacionales y extranjeros, la producción de sueros y vacunas se concentra en la red de laboratorios públicos, principalmente en Fiocruz y Butantan, y está dirigida para atender los programas del Ministerio de Salud y de

2. Trastuzumabe, Cetuximabe, Bevacizumabe, Rituximabe, Adalimumabe, Infliximabe.

las secretarías estatales en ese área (Capanema et al., 2008; Costa, Gadelha y Metten, 2012; Silveira et al., 2004; Gadelha, 2003).

Durante el período considerado en este artículo, Brasil se mantuvo bien posicionado en el mercado de vacunas. Aún después de la introducción de la biotecnología moderna que alteró la configuración de ese mercado con la introducción de nuevas tecnologías de producción, la combinación de la estructura de I+D y producción en las instituciones públicas articulada con la demanda de los gobiernos federal y estatales contribuyó a un proceso de alcance de la frontera tecnológica o, al menos, a evitar una caída hacia atrás (Gadelha, Costa y Maldonado, 2012).

En el caso particular de la industria de hemoderivados, las capacidades en biotecnología son estratégicas para el procesamiento del plasma humano. Ante la debilidad de la estructura productiva nacional, con un déficit de balanza comercial de hemoderivados de USD 1700 millones en 2011, el gobierno federal llevó adelante inversiones en la empresa Hemobrás para alentar la producción nacional (Gadelha, Costa y Maldonado, 2012; Costa, Gadelha y Metten, 2012).

En el campo de las enfermedades olvidadas, la inversión nacional para el desarrollo de nuevas terapias es aún escasa aunque aumentó durante el período considerado. Según datos de la FAPESP (2011), Brasil está sexto en el ranking de países que más invierten en esta área. Un ejemplo es el Centro de Biotecnología Molecular Estructural (CBME), con financiamiento de la FAPESP, que dio lugar a la creación del Instituto Nacional de Biotecnología Estructural y Química Medicinal en Enfermedades Infecciosas (INBEQMeDI). Este instituto lleva adelante investigaciones en enfermedades tropicales olvidadas y en nuevos fármacos para el tratamiento de enfermedades endémicas, como la leishmaniasis, esquistosomiasis, mal de Chagas, malaria y leptospirosis. Asimismo, se llevan adelante investigaciones en esta área en el Instituto Butantan y en el Instituto Adolfo Lutz (FAPESP, 2011).

La creación de diversas políticas que dieron lugar a diferentes programas e instrumentos, que a su vez preveían variadas estrategias para el desarrollo de biotecnología para salud humana ha sido una constante durante todo el período. Existe evidencia de que las políticas de Estado intentaron construir un *policy mix* de manera articulada que, por lo menos en términos de diagnóstico y de diseño de la política, muestra que el gobierno federal llevó adelante un plan consciente y articulado para atender las necesidades de innovación y producción en Brasil (Bianchi, 2016).

Sin embargo, la implementación y los efectos de algunas de esas acciones no han tenido el resultado deseado. Como señalan Costa et al., 2012:

> "Por ejemplo, vale citar la producción nacional de Efavirenz (vía licencia compulsiva), a partir del año 2009, como un resultado del PDP. Pasados tres años después de este primer éxito significativo, y a pesar de haber sido implementados más de treinta proyectos para la producción de productos esenciales para programas de inmunización, salud de la mujer, SIDA, tuberculosis, entre otros, apenas cinco productos están registrados en ANVISA y comenzarán a ser producidos por medio de PDP. La poca efectividad de esas PDP se relaciona con factores diversos, por ejemplo la estructura

> sobredimensionada del personal de ANVISA, la no priorización por el Ministerio de Salud de los productos producidos en el ámbito de las mismas y la inexistencia en Brasil de una expertise en lo que se refiere a la transferencia tecnológica del sector privado hacia el sector público" (Costa et al., 2012: 6).

Vale destacar también que, si el análisis se extiende más allá del período 2004-2016, la crisis política en que está inmerso Brasil y la fuerte revisión de las políticas públicas hace prever que los posibles resultados de las PDP se vean afectados.

La descripción de la presencia de la biotecnología para salud humana en las políticas públicas y la planificación del gobierno, así como de la importancia dada al tema, no tiene por objetivo una evaluación de resultados. Se trata de identificar las políticas públicas como un componente central de la estrategia de "alcance" o *catch-up* tecnológico, que es imprescindible para entender el caso brasileño durante los años 2000. En este período el Estado brasileño, a través de muchas de las instituciones que lo componen, llevó adelante políticas públicas activas tanto en el campo de los servicios de salud (demanda), como de la política industrial (oferta de bienes) y de CTI (oferta de conocimiento). Hasta qué punto esa acción pública estuvo adecuadamente articulada es cuestión de evaluación y existe evidencia que muestra que el Estado estuvo presente y, al menos en la planificación, alineado a las demandas específicas del sector. Las críticas más frecuentes a este conjunto de políticas muestran que han existido problemas de coordinación pública-pública, como repetición de propuestas de diferentes políticas o programas, o escaso esfuerzo por traducir los programas generales en instrumentos específicos. Asimismo, para mejorar la articulación público-privada se ha destacado la relevancia de mejorar la definición de metas y objetivos para facilitar la evaluación, y evitar la fragmentación de las instancias de decisión que puede desestimular la participación privada (Aucelio y Santana, 2006; Bianchi, 2013).

Como se desarrolla en la sección siguiente, la alta dependencia de financiamiento público para I+D en biotecnología para salud humana por parte de las empresas, y su escasa capacidad innovadora, son puntos críticos que suponen desafíos relevantes para la estrategia de desarrollo de estas actividades en Brasil. Uno de estos desafíos consiste en ampliar la producción de productos biotecnológicos basados en I+D más allá de las vacunas producidas en laboratorios públicos. Otro aspecto central, crónico y asociado a lo anterior es disminuir el déficit comercial sin afectar el acceso a los servicios de salud. Finalmente, es preciso mejorar los instrumentos de poder de compra pública como estrategia para estimular la innovación en esta área, evitando que el esfuerzo quede solamente en la sustitución de importaciones basadas en rutas tecnológicas que pueden estar lejos de la frontera tecnológica en pocos años.

4. Transformaciones en la base industrial de biotecnología en Brasil

Como es ampliamente reconocido en la literatura, la medición de las actividades de biotecnología requiere de metodologías e instrumentos específicos. La biotecnología es una actividad que desarrollan empresas clasificadas estadísticamente de acuerdo a

su sector, y pueden participar de actividades de biotecnología humana empresas de diferentes sectores (OECD, 2005; Bianchi, 2013). Durante el período considerado se han realizados varios esfuerzos de medición de las actividades de biotecnología para salud humana en empresas en Brasil, siguiendo diferentes metodologías, y con aportes recientes que muestran que se trata de un universo dinámico (Alves, 2016).

Las informaciones presentadas en este capítulo sobre el número de empresas de biotecnología en Brasil y sus características, fueron extraídas del banco de datos del Centro Brasileiro de Análise e Planejamento (CEBRAP), actualizado en 2014 (ver Torres Freire, 2014). El universo de empresas fue definido a partir de la lista de actividades biotecnológicas de la OCDE (OCDE, 2006). Son empresas con por lo menos una actividad biotecnológica de las definidas por la OCDE. La selección en el caso brasileño se hizo mediante la indagación exhaustiva de diversas fuentes de información, como estudios anteriores sobre empresas de biotecnología, registros de organismos públicos, incubadoras y asociaciones de empresas, publicaciones especializadas y revisión de prensa e internet, así como entrevistas presenciales con actores del rubro.

En el conjunto de 278 empresas identificadas con actividades de biotecnología moderna en Brasil, existe una fuerte participación de empresas que tienen como principal área de actuación la salud humana (43%). Así como ocurre con el total de las empresas de biotecnología, la mayoría (60%) de las dedicadas a biotecnología humana son empresas jóvenes fundadas a partir de 2000. Asimismo, la mayor parte son micro o pequeñas empresas (hasta 20 empleados o con ventas totales de hasta aproximadamente USD 1 millón), y una amplia proporción de las cuales fueron creadas por profesionales con estudios de posgrado en el área.

Las empresas brasileñas de biotecnología para salud humana se concentran en la región sur-este, principalmente en los estados de São Paulo (46%) y Minas Gerais (21%). Otra característica importante es que la mitad de las empresas del área participó de una incubadora de empresas y el 90% de las mismas mantiene algún tipo de relación con universidades o centros de investigación. También se destaca el desarrollo conjunto de nuevos productos o procesos, la contratación de investigadores o de servicios especializados y el uso compartido de infraestructura especializada.

Las áreas de biotecnología para salud humana donde participan estas empresas abarcan el desarrollo de productos y procesos así como también actividades de investigación en áreas como diagnóstico molecular, cultura de tejidos, dispositivos para terapia celular y, test preclínicos y clínicos. Sin embargo, pocas empresas participan en el desarrollo de nuevas drogas, como la investigación en anticuerpos monoclonales, vacunas y biofármacos.

Las 120 empresas identificadas que realizan actividades de biotecnología para salud humana, pueden organizarse en tres grandes grupos, según los productos y procesos que desarrollan en el área específica. El primero y más numeroso incluye 50 empresas del área de diagnóstico (42%), las cuales desarrollan y producen biomarcadores moleculares, reactivos y kits de diagnóstico, además de exámenes y test preclínicos y clínicos. El segundo grupo, con 27 compañías (23%), engloba empresas que realizan

actividades para el desarrollo de sustancias terapéuticas de base biotecnológica como proteínas recombinantes, péptidos, anticuerpos monoclonales, vacunas preventivas y terapéuticas, biofármacos y biosimilares. Finalmente, el tercer grupo, que abarca 18 empresas (15%) es el más heterogéneo. Estas empresas desarrollan y producen biomateriales, tejidos e injertos, además de aquellas que están dedicadas a la terapia celular. Las restantes empresas que realizan actividades de biotecnología para salud humana en Brasil están dedicadas a la producción de cosméticos, fitoterápicos, suplementos nutricionales e insumos diversos desarrollados empleando técnicas de biotecnología moderna.

Al analizar con mayor profundidad el segundo grupo de empresas, que se focaliza en el desarrollo y producción de medicamentos, biofármacos y nuevas terapias, se puede apreciar que la producción de nuevas moléculas para acciones terapéuticas, utilizando técnicas de biotecnología moderna, es incipiente en el sector privado brasileño. Hay pocos ejemplos de pequeñas empresas focalizadas en el desarrollo de nuevas moléculas. No existe un conjunto de empresas que actúe como masa crítica mediante el crecimiento individual de cada una de ellas y alimentando el *pipeline* de otras empresas, probablemente de mayor tamaño, como ocurre en la industria de biotecnología para salud humana de países desarrollados (Bianchi, 2016; Torres Freire, 2014).

Una de las empresas del grupo de mayor dinamismo tecnológico es la Recepta Biopharma, dedicada a I+D y producción de nuevos fármacos oncológicos y más recientemente de anticuerpos monoclonales y péptidos. Fundada en 2006, es el resultado de una alianza entre empresarios brasileños con el instituto Ludwing de Investigación sobre el Cáncer (LCR, según la sigla en inglés). Otro ejemplo es la empresa FK Biotecnología, creada en 1999, que también actúa en el desarrollo de anticuerpos monoclonales y una vacuna autóloga (hecha con células del propio paciente) para tratamiento de cáncer.

Ambos casos son empresas pequeñas, que desarrollan actividades de innovación y que han recibido apoyos públicos importantes para actividades de I+D. Sin embargo, como es bien conocido, el desarrollo de nuevas drogas es un proceso complejo, costoso y de alto riesgo. Según antecedentes nacionales e internacionales, la probabilidad de que un producto que llegue a la etapa de ensayos clínicos alcance el registro y comercialización es en torno a 0,07 (Pisano, 2006; Pimentel et al., 2013). Este ha sido uno de los principales argumentos donde se sustentan las políticas y programas implementados en Brasil que buscan la creación de empresas dedicadas al desarrollo de nuevas moléculas.

El proceso de desarrollo de medicamentos biotecnológicos es más complejo que el de medicamentos de base química. Las diferencias se encuentran tanto en la etapa de producción del principio activo, como en su multiplicación y escalado. Mientras que los fármacos tradicionales pueden multiplicarse mediante cadenas de reacción química, el desarrollo de biofármacos debe lidiar con organismos vivos que pueden ser afectados por aspectos no conocidos o difíciles de controlar, que afectan su reproducción en gran escala (Reis et al., 2010).

Lo anterior supone que existen muchos desafíos para la producción de medicamentos biotecnológicos en Brasil. Los mismos van desde la formación de los

recursos humanos, la capacidad productiva de las plantas, y la necesidad de inversión continua tanto pública como privada. En tal sentido la situación de la biotecnología para salud humana en Brasil es aún débil. Existe un aumento de la demanda de medicamentos debido al acceso a servicios de salud por parte de amplios sectores de la población, así como del aumento del ingreso medio durante el período en estudio. A su vez, hay una demanda cada vez mayor de terapias para el tratamiento de enfermedades crónico-degenerativas, en virtud del aumento de la esperanza de vida de la población. Varios de los procesos en marcha están enfocados en el desarrollo de nuevas drogas para el tratamiento del cáncer, que es la segunda causa de muerte en Brasil.

En ese sentido, la actuación del Estado brasileño mediante los apoyos del BNDES y la FINEP ha sido clave para la creación de nuevas empresas de biotecnología. Entre ellas se destaca el caso de la Bionovis, creada en 2012. La Bionovis es el resultado de una alianza entre cuatro empresas líderes del mercado farmacéutico nacional: Aché, EMS, Hypermarcas y União Química. En 2014, se firmó una alianza con la multinacional Merck para la producción de biosimilares en Brasil, además ya cuenta con un medicamento para el tratamiento de enfermedades autoinmunes (Infliximab).

Otro caso destacado es la creación en 2016 de la Orygen Biotecnología. Se trata de una empresa con participación de los laboratorios Biolab y Eurofarma. En el año de su creación esta empresa ya estableció una alianza con el laboratorio Pfizer para la producción de anticuerpos monoclonales para tratamientos oncológicos, y enfermedades autoinmunes en el ámbito de las PDP. Se prevé la construcción de una planta con inversiones propias.

Por otra parte, en el ámbito del PROFARMA, el BNDES aprobó apoyos para las empresas Bionovis y Orygen, para el desarrollo, producción y comercialización de medicamentos biotecnológicos. En la Bionovis, las inversiones del PROFARMA alcanzan los USD 53 millones, en el estado de São Paulo, y el inicio de la producción de la nueva planta estaba previsto para 2018. La Orygen tiene fondos aprobados por aproximadamente USD 52 millones y prevé empezar a producir en São Paulo. De acuerdo con lo planificado, la Orygen producirá cinco nuevos medicamentos biosimilares, y ocho la Bionovis (Portal Brasil, 2016). Los nuevos medicamentos que serán adquiridos por el Ministerio de Salud por medio de las PDP reemplazarán medicamentos importados. Esas empresas también recibirán crédito para I+D e innovación de la FINEP, previéndose alrededor de USD 38 millones para la Orygen, y USD 44 millones para la Bionovis.

Estas inversiones son parte de un aumento que se observa en toda la industria farmacéutica al final del período considerado. En muchos casos esto se asocia a la incorporación de la ruta biotecnológica para la producción de fármacos y medicamentos.

Un caso destacado es el de la empresa Cristália que produce un anticuerpo monoclonal y una proteína recombinante para el tratamiento de cáncer y enfermedades autoinmunes. Asimismo, esa empresa realizó inversiones por aproximadamente USD 30 millones para desarrollar el primer insumo farmacéutico biológico obtenido mediante el estudio y explotación de la biodiversidad presente en Brasil. Se trata de una colagenasa producida mediante vegetales nativos, usada en la fabricación de pomadas

para tratamientos de quemaduras y heridas. El consumo del mercado doméstico de esa enzima era integralmente atendido por importaciones antes del desarrollo de este producto (Prochnik et al., 2016).

Otra empresa importante en el escenario brasileño es Eurofarma, que además de ser pare de la Orygen, participa de Inova Biotecnologia. Esta empresa resulta de un *joint venture* creado en 2010 con el grupo Hertape Saúde Animal para la producción de vacunas contra la fiebre aftosa. Asimismo, la Eurofarma registró en 2015 el primer medicamento biosimilar de América Latina (filgrastim), desarrollado para el tratamiento de pacientes que presenten deficiencias en el sistema inmunológico por la realización de trasplantes de médula ósea o tratamiento quimioterapéutico.

Estas y otras empresas recibieron fuertes apoyos públicos para I+D+i y producción de biotecnología para salud humana. La Libbs Farmacêutica obtuvo un crédito de aproximadamente USD 65 millones del BNDES y comenzó en 2016 la producción de biosimilares (anticuerpos monoclonales) para el tratamiento de cáncer y enfermedades autoinmunes. Esta empresa cuenta con la primera planta de producción de biológicos en Brasil y los cinco biosimilares con que cuenta en su portafolio son objeto de Alianzas de Desarrollo Productivo (PDP). La empresa estableció alianzas con mAbxience, del grupo Chemo, para la transferencia de tecnología dedicada a la producción de biosimilares.

En lo que respecta a las empresas de servicios de biotecnología en el área de salud, vale destacar la oportunidad abierta en el segmento de bioinformática, con el abaratamiento de los procesos de secuenciamiento genético respecto a una década atrás. El desafío ahora es analizar los datos, como se realiza en empresas de diagnóstico genómico personalizado, por ejemplo la Mendelics, de São Paulo. Sin embargo, el avance de esta área depende mucho de la formación de recursos humanos, que a su vez está basada en los cursos de posgrado de las universidades públicas (Pivetta, 2013).

Finalmente, Hygeia Biotecnologia desarrolla una técnica de diagnóstico molecular a partir de sondas moleculares para la detección del cáncer de mama y para hacer el prototipo de un kit diagnóstico para uso en rutinas del laboratorio y análisis clínicos.

Este breve análisis muestra que el sector privado en biotecnología para salud humana en Brasil aún tiene escasa participación económica por el momento. Se trata principalmente de empresas jóvenes que iniciaron la producción nacional.

Además, se aprecia que la inversión pública en el área de biotecnología para salud humana se incrementó sensiblemente en los últimos diez años, con el objetivo explícito de alcanzar la frontera tecnológica en algunos segmentos. En ese marco, existió una fuerte apuesta al segmento de biosimilares para producir nuevos medicamentos nacionales, y para formar las capacidades que permitieran avanzar en el nivel de complejidad de los productos y servicios nacionales. Desde luego, aún no es posible apreciar resultados y los cambios políticos y económicos que se produjeron desde fines de 2016 abren un signo de duda sobre la sustentabilidad de estos proyectos.

5. Consideraciones finales

Este capítulo presenta los hechos estilizados de las políticas de apoyo al desarrollo de la biotecnología para salud humana en Brasil y de algunas de las transformaciones más sobresalientes que resultaron de ese esfuerzo. Se trata de un caso sumamente particular. Por un lado, porque en el período considerado Brasil experimentó una particular convergencia entre la orientación política y el crecimiento económico. Eso llevó a que los programas sociales de expansión de los derechos ciudadanos, entre los cuales la salud fue un eje central, se elaboraran en paralelo a una nueva política industrial que volvía a poner al Estado como líder y buscar el lanzamiento de la industria nacional. En ese contexto, sumado a la histórica acumulación en ciencias de la vida con que cuenta Brasil, particularmente en los institutos y laboratorios públicos, se creó el concepto de complejo económico e industrial de la salud como una guía para la política que buscaba articular la oferta de conocimiento, la capacidad productiva y la demanda de cuidados de salud.

Es posible reconocer algunos hechos que muestran la capacidad del CEIS brasileño de recorrer un proceso de desarrollo que permita a ese país alcanzar la frontera tecnológica internacional o al menos formar parte de los clubes de países que participan del mercado global de biotecnología para salud humana.

En primer lugar, vale destacar que el sector de salud, bajo el abordaje del CEIS, tuvo durante el período considerado una política articulada de investigación, innovación, producción, demanda pública y prestación de servicios. Al menos en el plano retórico, este caso da cuenta de una de las pocas experiencias en la región donde el *mix* de políticas de innovación se construyó principalmente a partir de los problemas a resolver.

Por otro lado, se implementaron diferentes instrumentos de política, siendo los más novedosos las alianzas público-privadas orientadas a la producción de biológicos de segunda generación.

A su vez, esta experiencia muestra la importancia de concebir las políticas de innovación a partir de la articulación de la demanda social y económica. Al tratarse de un país de dimensiones continentales, eso permitió generar demanda efectiva inmediata para los primeros desarrollos, a la vez que legitimar la política de innovación.

En los momentos de terminar este capítulo, Brasil vive una grave crisis política que pone serios cuestionamientos a la sustentabilidad de este proceso. Como señalan Guennif y Ramani (2012), este país ya ha sufrido experiencias de destrucción radical de capacidades instaladas, y no es desatinado descartar que en este momento se esté en presencia de otra.

Capítulo 2.3
Política industrial y tecnológica para el *catching-up* biotecnológico: enseñanzas de México

Federico Stezano*

Introducción

Como categoría explicativa, los regímenes tecnológicos consiguen discernir trayectorias guiadas por paradigmas tecnológicos[1] y diseños dominantes (Cimoli y Dosi, 1995: 245). La idea de regímenes forma un cuerpo teórico idóneo para el análisis de procesos de cambio –o inercia– tecnológicos y las modalidades de la innovación. El esquema de conceptos y teorías que conforman la noción de regímenes tecnológicos y su manifestación en trayectorias tecnológicas amplían la posibilidad explicativa del cambio y estabilidad del proceso, al considerar el dinamismo de los patrones en las transformaciones tecnológicas sectoriales. Entonces, las trayectorias tecnológicas sintetizan los patrones que determinan las variedades heurísticas (resolución de problemas) específicas de cada paradigma tecnológico. Esta conceptualización asume que los senderos de desarrollo que manifiestan esas trayectorias tecnológicas determinarán la orientación potencial de esas heurísticas (Dosi, 1982: 152).

Este capítulo analiza las posibilidades de ascenso industrial en el sector biofarmacéutico para México a partir de la imitación creativa[2]. El surgimiento de variedades de respuestas nacionales de cambio tecnológico endógeno (como los procesos de imitación creativa) se asocia a la circunstancia de industrialización tardía y a los términos, favorecedores o desventajosos, para que países en desarrollo logren insertarse dinámicamente en paradigmas tecnológicos de sectores emergentes. La vocación empírica de este estudio es identificar, tipificar y catalogar las modalidades de inserción que configuran las trayectorias tecnológicas del sector biotecnológico en la industria farmacéutica de México considerando: (i) su base de conocimientos en

* CIECAS-IPN, México.

1. La definición de paradigmas tecnológicos es el punto inicial del análisis comprensivo de las trayectorias tecnológicas. El concepto de paradigmas destaca tres ideas centrales sobre la tecnología: (i) una definición de la tecnología y cómo sus cambios ilustran formas específicas del conocimiento base de una actividad particular; (ii) una heurística específica y determinadas visiones de cómo hacer las cosas compartidas colectivamente y cómo mejorarlas, y (iii) modelos de artefactos y sistemas que, con el tiempo, se modifican y mejoran dadas ciertas características técnicas y económicas singulares (Cimoli y Dosi, 1995: 245-246).

2. En el caso del sector farma-BT, la imitación creativa alude a las estrategias de empresas que se enfocan en mecanismos de competencia vía imitación y desarrollo de productos farmacéuticos biosimilares y/o genéricos tras la expiración de las patentes de medicamentos de marca (Cefis et al., 2006: 165).

ciencia y tecnología (CyT); (ii) las capacidades tecnológicas de las firmas del sector, (iii) las respuestas institucionales a las tendencias globales regulatorias a nivel sectorial; y (iv) la visión general de desarrollo productivo nacional que fundamentó ese sendero de desarrollo sectorial.

Este trabajo discute las posibilidades potenciales de las actividades productivas intensivas en conocimiento para modificar la estructura productiva y permitir un perfil de especialización productiva en base al crecimiento de actividades con mayor productividad y agregación de valor en México. Esto implica el surgimiento de nuevos sectores generadores de este tipo de tecnologías y de la difusión transversal de soluciones biotecnológicas en la cadena de valor vinculada a la salud humana (Bianchi et al., 2014).

Los contenidos de este capítulo se organizan del siguiente modo. La primera sección analiza la base de conocimiento nacional en ciencia y tecnología (CyT) vinculada al sector biofarmacéutico, destacando particularmente las estrategias de innovación/imitación por parte de empresas mexicanas del sector para insertarse en el desarrollo y manufactura de productos biofarmacéuticos, así como el bajo grado de articulación entre el sector productivo y la infraestructura de investigación nacional. La segunda sección aborda la dimensión de las capacidades tecnológicas de las firmas, enfatizando las altas dificultades tanto para capitalizar conocimientos generados en las etapas industriales previas relacionadas con biológicos extractivos, como para generar nuevos aprendizajes tecnológicos en el sector, más allá de unos pocos casos excepcionales. La tercera sección alude a las capacidades institucionales nacionales y las respuestas que las empresas del sector y la normatividad gubernamental han adoptado ante las crecientes barreras regulatorias internacionales en términos de propiedad intelectual, así como las estrategias centrales adoptadas en torno a los capitales de riesgo y estrategias de compra gubernamental como incentivo al desarrollo del sector nacional. Finalmente, en las conclusiones del trabajo se considera, de forma transversal, la medida en que las dimensiones discutidas se originan en una estrategia nacional de desarrollo científico, tecnológico y productivo con una direccionalidad deliberada.

1. Base de conocimientos en CyT

1.1. Estrategias de la industria biofarmacéutica para insertarse en el desarrollo y manufactura de productos biotecnológicos

El análisis de las dinámicas y trayectorias tecnológicas recientes del sector biofarmacéutico en México tiene como punto de inflexión el proceso de liberalización comercial iniciado en los años 90 y consagrado con el Tratado de Libre Comercio (TLC) con Estados Unidos y Canadá iniciado en 1994.

La introducción retroactiva de patentes farmacéuticas fue factor de impulso del sector hacia mediados de los años 80, a través de estrategias de imitación e ingeniería reversa de medicamentos no patentados. Pero la liberalización comercial transformó la estructura industrial del sector y llevó al declive de las empresas locales. La exposición del sector a la creciente competencia de insumos y productos importados, así como

el nuevo esquema de protección de patentes, impulsó una estrategia pasiva de industrialización y desarrollo tecnológico de la industria farmacéutica mexicana. El sector no ha buscado el desarrollo de procesos de aprendizajes locales e imitación creativa motivados por la compra y transferencia de tecnología extranjera o el desarrollo de procesos endógenos de innovación.

Como consecuencia del proceso, aumentó la relevancia de las empresas transnacionales (ETN) y decayó la participación de firmas locales en el mercado y su número: casi dos tercios de las empresas farmacéuticas mexicanas desaparecieron entre 1987 y 1998 (Shadlen, 2009).

La situación descrita es consecuencia de un proceso de dependencia tecnológica e importantes brechas tecnológicas de innovación, economías de escala y capacidad financiera de las empresas locales con respecto a las ETN. En estos años, el sector biofarmacéutico ha seguido una trayectoria de desarrollo tecnológico caracterizado por la ausencia de una industria integrada con un sector farmacoquímico incapaz de generar todos los insumos que la industria requiere y escasas empresas nacionales tecnológicamente competitivas (Guzmán y Guzmán, 2009).

Por una parte, las ETN en México se han caracterizado por un alto grado de integración vertical, obteniendo ventajas competitivas de su oferta de productos nuevos, diferenciados y de calidad. En contraste, las empresas mexicanas hacen una baja inversión en actividades de I+D y han sido marginalmente innovadoras, aun en el marco de estrategias imitativas (Zuñiga et al., 2007).

La balanza comercial del sector ha sido crecientemente negativa en los últimos 15 años, destacándose al respecto dos tendencias principales: (i) el aumento de importaciones de productos terminados o a granel, y (ii) la baja exportación de medicamentos terminados. En el lento crecimiento en la producción nacional de fármacos[3], se denota una dependencia creciente de proveedores extranjeros y una escasa investigación clínica de parte de las empresas, aun pese a los intentos por armonizar la normatividad mexicana a la internacional.

1.2. Articulación del sector productivo con la infraestructura de CyT

El foco empresarial hacia la investigación básica es escaso y se orienta a la innovación de formulaciones, la mejora de procesos y la mejora de calidad de productos existentes. Aunque la industria instalada en el país posee áreas de desarrollo farmacéutico, pocas firmas participan en la investigación básica a nivel pre-clínico (la fase de I+D que conduce a la creación de nuevos principios activos para medicinas innovadoras) y se vinculan muy escasamente con centros científicos (Secretaría de Salud, 2005).

No obstante, el sistema de investigación e innovación biomédica tiene en México, desde los años de posguerra, un tamaño considerable (Niosi et al., 2013).

3. En México se obtienen esteroides, antibióticos de fermentación y semisintéticos, otros antimicrobianos, antiinflamatorios no esteroideos, antitumorales, antiulcerosos, vitamínicos, biofármacos (faboterápicos, interferones, eritropoyetina) y otros, pero muchos grupos terapéuticos no se producen a nivel nacional (Secretaría de Salud, 2005).

En términos de grupos de investigación, Trejo (2010) estima que 3100 investigadores del sector académico se desempeñan en las áreas de biotecnología (en adelante, BT) y biociencias aplicadas. Casi 50% de ellos se centran en los campos de biomedicinas, BT ambiental y BT alimentaria. Entre los programas de posgrado relevados en 2010, 178 programas de estudios (81 de licenciatura, 53 de maestría y 44 de doctorado) de 47 instituciones (25 universidades, 20 institutos/universidades tecnológicas y 2 centros especializados) en 29 estados, se vinculan a capacidades de I+D y formación de recursos humanos en química, BT, bioquímica, farmacéutica, ciencias médicas, genómica y ciencias biológicas.

Cuatro instituciones hacen la investigación de mayor impacto en CyT en BT: UNAM, UAM, CINVESTAV e IPN. Por número de investigadores, antigüedad de sus grupos académicos, infraestructura y equipamiento de análisis con que cuentan, conforman la infraestructura central de la BT nacional[4]. Otro subsistema de I+D en BT se ha desarrollado en torno a los Centros del Consejo Nacional de CyT –CONACYT– que constituyen un segundo sistema de impacto nacional en distintas áreas de BT, aunque minoritario en relación al área de BT farmacéutica[5]. Algunas universidades e institutos tecnológicos conforman grupos de impacto, aunque más orientados a la docencia y la formación de profesionales de licenciatura (Stezano, 2016). Finalmente, 11 institutos nacionales realizan investigación en ciencias biomédicas, con cierta relevancia en términos de publicaciones científicas pero sin patentes nacionales o internacionales[6] (Niosi et al., 2013).

La producción científica en términos de publicaciones es baja y dos terceras partes de ella se concentran en la UNAM, IPN, UAM y algunos Centros CONACYT (ídem). El registro de patentes del sector científico ha sido también modesto. Entre 2009 y 2014, solo se registraron 50 patentes mexicanas de BT (vinculadas al sector agrícola, industrial y de salud) en la oficina de patentes de Estados Unidos, USPTO (Morales y Amaro, 2016)[7].

---

4. Se destacan en este grupo: el Instituto de Biotecnología (IBT) y el Instituto de Ciencias Genómicas, más diversos laboratorios, centros, institutos, escuelas y universidades de la UNAM; la Unidad de México del CINVESTAV, y particularmente el Laboratorio Nacional de Genómica de la Biodiversidad (LANGEBIO) de la Unidad Irapuato; las Unidades Iztapalapa y Cuajimalpa de la UAM, y 11 escuelas del IPN que brindan 15 programas de posgrado vinculados a la BT (Stezano, 2016).

5. Del sistema SEP-CONACYT se vinculan con la BT farmacéutica los siguientes centros: Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada (CISESE); Centro de Investigación Científica de Yucatán (CICY) y el Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco A.C. (CIATEJ).

6. El primero y más importante es el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) creado en 1943. En cuanto al número de artículos, le siguen los Institutos Nacionales de Salud Pública (1991), Cardiología (1944), Investigación del Cáncer (1946), Investigación del Pulmón (1975), Psiquiátrico (1979), Enfermedades Respiratorias (1982) y Ciencias Médicas y Nutrición (1980) (Niosi et al., 2013).

7. La revisión de patentes en BT del período 2009-2014 de Morales y Amaro (2016: 31-32) revela que 50 patentes de BT en USPTO pertenece a titulares mexicanos: 61,4% son propiedad de universidades o centros públicos de investigación, con un amplio predominio de la UNAM. De igual forma, solo el 1% de las patentes en BT registradas en el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (IMPI) son de titulares mexicanos, siendo más de la mitad de ellas de UNAM (45%) y CINVESTAV (10%).

No ha existido en México una estrategia nacional para el sector BT farmacéutico en términos de un programa nacional. Los esfuerzos se han centrado en la creación de centros especializados[8] en nueva I+D biotecnológica como resultado de iniciativas de la comunidad científica.

Estas acciones no se han insertado en una política gubernamental explícita para desarrollar BT, ni han sido promovidas por un rol activo del sector empresarial. Las empresas han centrado sus esfuerzos en la actualización tecnológica y la mejora de sus tecnologías operativas. En términos de I+D, las ETN han mantenido estratégicamente estas actividades en sus países de origen, generando solo un insignificante impacto en término de la demanda de capital humano para la I+D en México (Corona, 2006: 197). Por su parte, las firmas locales no han tenido las capacidades (cognitivas, tecnológicas, financieras y/o organizacionales) para asumir un compromiso a largo plazo con el desarrollo innovador. Las parcialmente relevantes capacidades de I+D del sector público de investigación no permiten impulsar el desarrollo tecnológico del sector, dado que la industria nacional sigue dependiendo fuertemente de la importación de insumos y tecnologías extranjeros.

2. Estructura industrial y capacidades tecnológicas de las empresas nacionales

Las estimaciones disponibles en México sobre la cantidad de firmas que utilizan BT modernas en sus procesos productivos son poco actualizadas y poseen debilidades técnicas que hacen algo imprecisa la estimación del número de firmas del sector.

La encuesta tecnológica nacional del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) relevó, para los años 2012 y 2013, 154 empresas de BT. Considerando el tipo de aplicación BT en que se desempeñan las firmas, el 32,6% (unas 50) pertenece al sector salud, incluyendo acuacultura y salud animal. Del total de firmas BT, 43% son de menos de 50 empleados. Sin embargo, el gasto de I+D biotecnológica recae mayormente en las grandes empresas quienes realizaron el 2013 el 96,1% del gasto de I+D biotecnológica (OECD, 2016)[9].

En un sector distinguido por una baja capacidad innovadora (o imitadora) de empresas nacionales, unas pocas desarrollan I+D (ProMexico, 2012; Zuñiga et al., 2007). Estas empresas son de las pocas firmas nacionales que han registrado patentes en IMPI y USPTO: 7 patentes de BT farmacéutica en IMPI (de las cuales solo 2 son de la empresa nacional Silanes) y 22 en USPTO (de las cuales 13 son de empresas

8. Se destacan principalmente tres: el Instituto de Biotecnología de la UNAM para aplicaciones industriales, LANGEBIO para aplicaciones agrícolas e INMENGEN para aplicaciones en medicina genómica (Stezano, 2016).

9. La estimación arroja una cifra en apariencia verosímil del número de empresas de BT farmacéutica en México (más de 20 y menos de 30) y que coincide con estimaciones previas (CIBA-IPN, 2010: Niosi et al., 2013; Stezano y Morales, 2015). No obstante, el relevamiento de INEGI incluye a firmas con alguna actividad en BT en dos años, con lo cual sobreestima el número de empresas al no considerar los procesos de salida de firmas (OECD, 2016).

nacionales: Silanes –10– y Bioclon –3–) (Amaro y Morales, 2016: 31-33). Bioclon y Probiomed tienen productos en el mercado (Niosi et al., 2013)[10].

En términos de estructura de mercado, la industria farmacéutica en México (incluyendo el segmento farmoquímico y biotecnológico) es grande, con casi 400 empresas que compiten por el segundo mercado latinoamericano de medicamentos detrás de Brasil[11]. La industria se destaca como productora de medicinas de alta tecnología, incluyendo antibióticos, antiinflamatorios y tratamientos contra el cáncer (Promexico, 2015).

La concentración del mercado en el sector es alta, con 68% de participación de ETN. Las ventas de las ETN han aumentado su importancia respecto a los productores nacionales y, por tanto, la relevancia de los medicamentos de patente respecto a los genéricos (Guzmán y Guzmán, 2009).

ANAFAM, una asociación de 20 productores de medicamentos bioequivalentes genéricos de marca (incluyendo drogas bioquímicas y biotecnológicas), incluye a algunas empresas nacionales, entre ellas Silanes y Probiomed. El mercado de los genéricos también es muy activo. En 2005, nuevas regulaciones farmacéuticas implementaron estándares de fármacos bioequivalentes y, aunque aún el sector da cuenta de un porcentaje bajo del total de ventas, ha ido creciendo paulatinamente. Líderes de genéricos extranjeros (Apotex, Sandoz y TEVA) están invirtiendo en México para aprovechar las nuevas regulaciones que se detallan en la sección 3 de este trabajo. Algunas empresas mexicanas (Laboratorios Hormona, IFACeltics, Kener y Liomont) también están creciendo en este nuevo mercado, pero todavía no tienen productos biosimilares (Niosi et al., 2013).

En términos de generación de procesos de aprendizaje, las empresas nacionales denotan una trayectoria basada en la importación de tecnología. Esta estrategia no ha llevado al desarrollo de mayores capacidades tecnológicas de las empresas nacionales. Esta apuesta del gobierno ha generado una alta y creciente dependencia de insumos tecnológicos importados, tendencia que ha sido agudizada por la falta de una política de incentivos para la creación de capacidades BT locales (Gonsen, 1998).

Aunque surgieron unas pocas empresas nacionales en el sector que han intentado producir biosimilares y nuevas drogas biotecnológicas durante los años posteriores al TLC, su número y peso productivo no permitieron reorientar el sector. Ante la falta de un sector de capital de riesgo y de esquemas públicos de promoción de *start-ups*

---

10. Bioclon, una de las mayores firmas mexicanas de BT, fue adquirida por Laboratorios Silanes. Silanes es una firma farmacéutica nacional que produce fármacos genéricos anti-venenos y tiene 100 empleados. Por su parte, Probiomed produce eritropoyetina y otros fármacos recombinantes, cuenta con 990 empleados, la mitad de ellos dedicados a la I+D en BT (Niosi et al., 2013)

11. En 2014 la producción mexicana del sector fue de 11.430 millones de dólares. Ese mismo año, México fue el principal exportador latinoamericano del sector, por un monto de 1.874 millones de dólares. En contrapartida, México importó en 2012 4.939 millones de dólares. La inversión extranjera directa en el sector para el período 2005-2014 fue de 3.712 millones de dólares (Promexico, 2015). La industria farmacéutica representa en promedio el 0,48% del PIB y 2,9% del PIB manufacturero nacional (ídem). En 2014, el país contaba con 718 unidades económicas (oficinas, plantas productivas y centros de distribución) especializadas en farmacéutica. El sector empleó ese año a más de 83 mil personas, siendo la tercera parte contratada por esquemas de *outsourcing* (INEGI, 2016).

biotecnológicas, las posibilidades de financiar emprendimientos "caros y riesgosos" para el sector es casi inexistente. Adicionalmente, los sectores complementarios y auxiliares de la biotecnología, que son críticos en las primeras etapas de esta industria, también están subdesarrollados. Estos sectores comprenden a proveedores especializados de maquinaria, equipos e instrumentos científicos, proveedores de sustancias biológicas y químicas y reactivos (Corona, 2006: 197).

3. Capacidades institucionales

3.1. Respuestas a las barreras regulatorias y propiedad intelectual

La sección previa de este trabajo ha señalado que las estrategias del sector farmacéutico se han caracterizado, tras la apertura y liberalización posterior al TLCAN, por un proceso de des-aprendizaje (Gonsen, 1998). Esto ha inhibido la posibilidad de desarrollar en el sector procesos de acumulación de capacidades tecnológicas, de mercado y de innovación que pudieran permitir al sector nacional insertarse en los actuales paradigmas biotecnológicos.

Adicionalmente, otro factor crítico ha incidido en la posibilidad de desarrollar nuevos aprendizajes tecnológicos: la estrategia de propiedad intelectual adoptada por México a partir de la entrada en vigencia del TLACN.

Para las grandes empresas transnacionales, que son los jugadores dominantes de mercado del sector biofarmacéutico, los derechos de patentes son un aspecto crítico que las incentiva para desarrollar I+D (Walsh et al., 2006: 277). Tras la entrada en vigor del TLCAN, México negoció un nivel de protección superior al del Acuerdo de Propiedad Industrial y el Comercio (ADPIC) de 1994. Este se denominó ADPIC+TLCAN12 e incluyó la reforma a la Ley Nacional de Propiedad Industrial.

Tras el inicio del TLCAN, casi dos tercios de las firmas farmacéuticas mexicanas desaparecieron. Las grandes ETN farmacéuticas operaron como diseñadoras de la ley local de propiedad intelectual, aprovechando la debilidad relativa de la industria local (especialmente respecto a Argentina y Brasil) y del Estado, ambos incapaces de asumir el desarrollo local de biosimilares desde firmas dedicadas a la BT (Niosi et al., 2013). En este contexto, se encuentra una normativa muy estricta que ha limitado

12. El TLCAN buscó armonizar internacionalmente las leyes de patentes a partir de dos propuestas especialmente relevantes respecto a las patentes farmacéuticas: el reconocimiento de patentes previamente no reconocidas para procesos y productos farmacéuticos y la restricción al licenciamiento obligatorio a circunstancias excepcionales (la estrategia que México utilizaba para producir genéricos a bajo costo antes del TLCAN). Anticipando el inicio del TLCAN, México reformó sus leyes de propiedad intelectual en 1993. Con la entrada en vigor de la nueva Ley de Promoción y Protección de la Propiedad Industrial se aumentó la protección a las patentes de 14 a 20 años. El ADPIC de 1995, por su parte, ha buscado modificar el panorama farmacéutico internacional y dar mayor protección global a las patentes en respuesta a fuertes presiones de las ETN farmacéuticas. En tal sentido, los cambios más relevantes fueron dos: el que exige la disponibilidad de las patentes de productos o procesos en todos los campos de la tecnología (artículo 27) y múltiples limitaciones y restricciones a estrategias de licenciamiento obligatorio (Das, 2009).

los derechos de terceros de utilizar el conocimiento y extendido la duración efectiva de la protección. Tras la puesta en vigencia del ADPIC+TLCAN y hasta la fecha, se han introducido pocos cambios que en todos los casos reforzaron los efectos de las patentes de medicamentos (Shadlen, 2009).

Aunque el dominio de las ETN farmacéuticas en México es previo a estas nuevas regulaciones[13], la concentración del mercado en las firmas más grandes se agudiza con la nueva normatividad y la evidencia sugiere que la legislación ha desincentivado la inversión de empresas nacionales en I+D. Esto confirma hallazgos previos de investigaciones similares en países de América Latina como Argentina, en donde se denota que las patentes no actúan como mecanismo de incentivo para que las empresas nacionales desarrollen estrategias de imitación creativa (Gutman y Lavarello, 2013 y 2014).

De igual modo, esta constatación se suma a la proposición que señala que conforme aumenta la complejidad tecnológica de los productos, los regímenes de patentes más fuertes producen tasas más bajas de innovación, menor calidad del producto y menor bienestar de los consumidores. Y del mismo modo, también se suma a la idea de que las patentes son un mecanismo redundante de incentivo a la innovación cuando ésta es incremental (Marengo et al., 2012). Un sistema de patentes puede permitir a las ETN garantizar el cumplimiento de sus patentes domésticas o proteger la propiedad intelectual de una industria nacional a nivel internacional. El sistema de patentes adoptado en México ha asumido la primera opción (Das, 2009).

3.2. Articulación con capitales de riesgo y compra gubernamental

El capital de riesgo está escasamente desarrollado en México. En buena medida, el entorno productivo, tecnológico e institucional mexicano (al igual que el del resto de América Latina) no cuenta con las condiciones específicas requeridas para el desarrollo de este tipo de financiamiento. No se presentan en México las condiciones para favorecer la creación de pequeñas firmas del tipo *start-up*, ni un marco legal complejo (incluyendo un régimen tributario que no penalice la inversión de riesgo y las ganancias de capital asociadas), ni un mercado bursátil especial que admita nuevas empresas sin ventas para que los capitalistas de riesgo puedan salir de sus inversiones a través de ofertas de fondos públicos (Niosi et al., 2013).

Respecto al potencial uso de compras del sector público de salud, la orientación asume, del mismo modo, un enfoque neutral que no privilegia ni prioriza la compra

13. Entre 1970 y 1975 la balanza comercial de la industria farmacéutica en México ya mostraba ser crecientemente negativa. Para 1976, existían en México 144 empresas de capital extranjero que fabricaban productos farmacéuticos finales y algunas materias primas. Dichas empresas operaban en un mercado en el cual cerca de 85% de las ventas correspondía a empresas de capital extranjero mayoritario. De las 40 empresas más importantes, que representaban el 68% de las ventas a farmacias, solo dos eran mexicanas: Laboratorios Carnot, S.A. (posición 37) y Laboratorios Chinoin (posición 40). En ese entonces, países en desarrollo de nivel semejante al de México tenían una menor participación de empresas extranjeras en sus mercados farmacéuticos nacionales: Brasil (80%), Argentina (50%) e India (70%). También, para 1976, se encontraba que entre el 85% y el 90% de las patentes farmacéuticas pertenecían a empresas extranjeras (De María y Campos, 1977).

de productos farmacéuticos a empresas nacionales. En el sector público de México, todas las instituciones públicas deben licitar sus compras de productos farmacéuticos (de patente, genéricos o biosimilares). Para los productos disponibles solo de una única fuente, incluyendo patentados, la ley permite la compra directa y la negociación de precios con las empresas farmacéuticas. Sin embargo, un análisis reciente de los precios de contratación pública para los productos patentados reveló variaciones de precio tan altas como 3.000% entre las instituciones públicas, sugiriendo grandes ineficiencias y fallas en el proceso de contratación pública. En México, solo el 4% de todos los medicamentos aprobados para la comercialización están patentados. Sin embargo, estos productos patentados representan el 56% del gasto público total en productos farmacéuticos (Estrada, 2010)[14].

4. Aprendizajes truncos y posibilidades de inserción en procesos de imitación creativa en productos biosimilares

4.1. Tendencias globales del sector

Las dinámicas actuales del sector BT están marcadas por los cambios de su base de conocimientos a partir de las revoluciones del ADN y la genética molecular, el advenimiento de la biología molecular y avances significativos en fisiología, farmacología, enzimología y biología celular. El cambio cognitivo se ha acompañado de un nuevo régimen de aprendizaje que ha implicado: la coexistencia de múltiples procedimientos de aprendizaje y descubrimiento; una nueva estructura de búsqueda; nuevas definiciones de problemas a resolver y el uso de nuevas heurísticas; y rutinas para solucionar esos problemas. Este cambio modificó la estructura organizacional de la I+D, rediseñando los patrones de división del trabajo, las estructuras de incentivos y los mecanismos de selección de los agentes sectoriales (McKelvey et al., 2004: 89-92).

En este marco, la manifestación más trascendente en el sector alude a la aparición de un nuevo tipo de agente: las empresas especializadas en BT[15] las que, junto a las

14. Una particularidad del mercado farmacéutico mexicano es la clara diferenciación entre los sectores privado y público: si bien un porcentaje importante de las ventas se realiza directamente a los consumidores finales, los laboratorios que operan en México destinan esfuerzos considerables para constituirse en proveedores del sector público por el volumen que se puede negociar en un solo contrato. Esta estrategia, no obstante, es particularmente importante para los laboratorios nacionales (Torres y Gutiérrez, 2009).

15. Las empresas biotecnológicas especializadas se concentran en el desarrollo del potencial comercial de desarrollos en CyT de investigadores de universidades y hospitales. La función de este esquema de empresas ha sido el de trasladar el conocimiento fundamental generado en el sector científico público y transformarlo en técnicas y productos comercialmente útiles (McKelvey et al., 2004: 92). No obstante, muchas de estas empresas pasan años y hasta décadas para pasar de un descubrimiento a un producto comercializable, pues suelen carecer de los recursos necesarios para fabricar, distribuir y comercializar sus invenciones. Su modelo de negocios depende así de obtener financiamiento del capital de riesgo, de la venta de licencias de conocimiento especializado a grandes firmas o del desarrollo de investigación para las mismas bajo contratos o alianzas conjuntas. Para estas empresas, es difícil

grandes firmas verticalmente integradas, son los dos tipos de actores empresariales dominantes del sector[16].

La competencia en el segmento superior de la industria farmacéutica siempre se ha centrado en la introducción de nuevos productos, generalmente llevados a cabo por el núcleo oligopolístico de la industria, sujetos a innovaciones incrementales y a la imitación y competencia genérica tras la expiración de la patente, permitiendo que una gran franja de empresas prosperen (Mazzucato y Dosi, 2006: 3). Estos otros mecanismos de competencia (avances incrementales, competencia vía imitación y genéricos tras la expiración de las patentes y la adaptación a las políticas y condiciones regulatorias de los mercados nacionales) permiten a muchas empresas prosperar a través de la producción de productos básicos y el desarrollo de drogas, mayoritariamente licenciados (Cefis et al., 2006: 165).

La trayectoria de los productos biosimilares supone el desarrollo de procesos de imitación creativa en el marco de una expansión del mercado de biofarmacéuticos. Desde la década de 1980, los nuevos fármacos se desarrollan crecientemente en base al uso de nuevas BT, si bien alrededor del 80% de todos los nuevos medicamentos biotecnológicos se han desarrollado en los Estados Unidos. Conforme los productos originales van perdiendo la protección de patentes, firmas de todo el mundo (Estados Unidos, Canadá, Unión Europea, Israel, y algunos países emergentes como India principalmente, pero también China, Argentina y Corea) desarrollan sus propias versiones de los nuevos fármacos (Niosi, 2012). La experiencia reciente indica que se tarda entre 7 y 8 años para llevar un biosimilar al mercado a un costo de $ 100-250 millones de dólares promedio, costo que aumenta para el caso de los anticuerpos (Walsh, 2014).

En el desarrollo de biosimilares se dan procesos de imitación pero con niveles sustanciales de creatividad e innovación: las firmas que lo producen, en ocasiones reinventan procedimientos de fabricación (dado que cada proceso de fabricación es único, el innovador original suele protegerlo) y, además, desarrollan nuevos ensayos clínicos para probar el valor de sus productos (Niosi, 2012).

---

llegar al mercado por sí mismas en cuanto deben cumplir con dos requisitos complejos en un sector con fuertes barreras de entrada y pocos grandes jugadores dominantes: (i) recursos para cubrir costos de regulación e I+D, y (ii) una infraestructura de marketing que incluye contactos con una base de clientes y un sistema de administración para vincular a la empresa a sus clientes (Wield et al., 2010).

16. En el modelo dominante de la gran firma verticalmente integrada, ésta se involucra en la mayoría de las actividades para desarrollar y comercializar un nuevo producto o proceso BT, incluyendo I+D, producción, distribución y marketing. Estas empresas que reciben ingresos de la venta de productos de la BT y del desarrollo de sus propios productos, proporcionan además un mercado para los descubrimientos de las empresas BT especializadas (OECD, 2009: 164-167). En la última década, estas ETN han diferido en el grado en que invirtieron en tecnologías de OGM de reemplazo de tecnologías previas o como una adición a otras trayectorias tecnológicas y líneas de productos, existiendo también variaciones conforme al sector de aplicación de las BT modernas. Dentro de estas diferencias, una trayectoria común de estas grandes empresas ha estado pautada por la búsqueda de la ampliación de su base de conocimiento (esfuerzos por aumentar sus capacidades de investigación y absorción) y por una intensa profundización de sus vínculos con la comunidad científica financiada públicamente en base a una estrategia centrada en la consolidación como actores activos de la arena científica y no simples observadores pasivos y usuarios (McKelvey et al., 2004: 94-95).

4.2. Sobre el desarrollo de biosimilares en México

La política de propiedad intelectual en México reforzó los efectos de las patentes sobre los precios de los medicamentos, el gobierno mexicano no cuenta con instrumentos para negociar reducciones de precios y tampoco facilitó la posibilidad de generar procesos de competencia en medicamentos biosimilares (Shadlen, 2009). Aunque la regulación para la aprobación de biosimilares sigue estándares internacionales, no ha existido promoción a una industria local al respecto ni una regulación que incentive la posibilidad de que empresas nacionales compitan en el sector[17].

Los medicamentos biosimilares han enfrentado restricciones importantes para acceder al mercado y alcanzar umbrales mínimos de conocimiento que les permita competir con los productos patentados. La presión competitiva de las importaciones es alta, especialmente si se considera que los productores internacionales de medicamentos genéricos tienen grandes economías de escala y muchos de ellos encuentran inviable la creación de plantas en México.

Adicionalmente, se encuentra como obstáculo la práctica común de los laboratorios para alargar artificialmente la validez de sus patentes mediante prolongados litigios que aprovechan los vacíos e imperfecciones del sistema judicial mexicano, o mediante acuerdos con competidores potenciales para evitar el acceso de medicamentos genéricos sustitutos. Finalmente, derivado de problemas de información asimétrica, los laboratorios recurren a grandes gastos para publicidad en medios y promoción directa con los médicos. Esto último sesga la demanda hacia los medicamentos patentados y de marca, pues nada obliga al médico a prescribir la sustancia activa genérica y él no paga la diferencia de precio (Estrada, 2010).

No existen estadísticas oficiales sobre el número de empresas nacionales del sector biofarmacéutico en México. En base a la información que se presenta de los trabajos de Trejo (2010) y de Niosi et al. (2013), es posible identificar siete empresas nacionales que incursionan en la producción de medicamentos genéricos y biosimilares[18]. Al

---

17. En México, los biosimilares se denominan "fármacos biotecnológicos biocomparables" para evitar problemas con empresas locales que usan el término biosimilar. En 2009, México estableció principios reguladores generales relacionados con biosimilares, y en 2011 se definieron requisitos específicos. La principal disposición al respecto es que el producto original debe ser producto de referencia, aun cuando un biocomparable aprobado también puede servir si el producto originario de referencia no está aprobado en México.
Los solicitantes de biosimilares deben demostrar comparabilidad en términos de seguridad, eficacia y perfiles de calidad. La autoridad reguladora nacional (Comisión Federal Mexicana para la Protección contra Riesgos Sanitarios, COFEPRIS) puede requerir en ciertos casos que los ensayos clínicos se lleven a cabo en México. Los planes de gestión de riesgos son necesarios para todos los productos biológicos y, por tanto, también para los biocomparables. En 2012, se publicó una mayor orientación sobre el proceso de registro de productos biocomparables: para establecer la biocomparabilidad de productos biotecnológicos, se requieren estudios preclínicos y clínicos en centros de investigación especializados debidamente calificados, así como estudios de seguridad clínica, calidad y seguridad del producto (Niazi, 2016: 304-305).
18. Las empresas mencionadas en estos trabajos son: Fármaco Continentales, IVAX, Laboratorios Zafiro, Laboratorios Hormona, IFACeltics, Kener y Liomont

respecto, la falta de información oficial y sistemática revela la necesidad de realizar investigación en profundidad sobre las empresas nacionales que participan dentro de este subsector de la industria farmacéutica.

Conclusiones

El análisis realizado ha mostrado a una industria caracterizada por: i) el predominio de las empresas y técnicas biotecnológicas tradicionales; ii) una baja inversión –empresarial y pública– en I+D; iii) una alta dependencia de bienes intermedios e instrumentos científicos importados como consecuencia de la ausencia de sectores complementarios nacionales; iv) la falta de vínculos con los institutos de investigación públicos y universitarios (Corona, 2006); y v) una legislación de propiedad intelectual que ha privilegiado las estrategias de las ETN del sector.

Una primera falla crítica referente al desarrollo del sector farmacéutico en México es reflejo de un problema estructural del sistema nacional de innovación. Aunque existen relativamente buenas capacidades nacionales de I+D a nivel de algunas universidades y centros públicos de investigación, la demanda de conocimiento de las empresas nacionales, en términos generales, es escasa y poco sofisticada (OECD, 2009; Casalet, 2010).

En el sector biotecnológico farmacéutico mexicano, los vínculos con las instituciones de I+D pueden complementar las capacidades internas de las empresas industriales pero no sustituirlas. En la medida que existe poca experiencia previa en la realización de I+D innovadora en las industrias vinculadas a la BT, la promoción de estos vínculos desde el exterior será más difícil y menos eficaz. En estas industrias, la propensión a formar y beneficiarse de los vínculos universidad-industria es una función de las capacidades de ambos agentes involucrados (Gonsen, 1998).

Las empresas nacionales del sector (con las excepciones señaladas previamente) no han aumentado sus esfuerzos en I+D para fortalecer la industria de medicamentos genéricos y biosimilares. Del mismo modo, las empresas nacionales del sector no han buscado desarrollar capacidades de apropiación de patentes con vigencia expirada ni capacidades de innovación en terapias para enfermedades relevantes a nivel nacional, ni nuevos procesos farmacéuticos que podrían favorecer el aumento de su productividad (Zuñiga et al., 2007).

De igual modo, la discusión sobre la promoción de la industria farmacéutica nacional ha estado marcada por las posibilidades que puede generar el uso de la propiedad intelectual como estrategia para atender problemas de salud de la población en base a objetivos de desarrollo social. Shadlen (2009), a partir del análisis de las estrategias de propiedad intelectual de Brasil y México, argumenta que el uso de la propiedad intelectual también puede favorecer al logro de objetivos industriales. Esto, sin embargo, exige un sector farmacéutico local que actúe como fuerza política que compense el poder de las ETN. Por ejemplo, en el caso de México, la ausencia de una industria nacional fuerte y autónoma (política y económicamente) limita la

posibilidad de reformar los sistemas de patentes orientados al acceso más amplio de la población a los medicamentos.

El presente análisis sobre el sector evidencia cómo el escaso interés del gobierno federal y de las empresas nacionales por invertir y promover las capacidades tecnológicas locales, ha limitado la capacidad de absorber y aprovechar las biotecnologías más avanzadas (Gonsen, 1998). Distintos autores han señalado que, ante distintas fases de una trayectoria tecnológica en un paradigma, es posible encontrar distintos regímenes de innovación y condiciones de entrada a nuevos agentes en el sector (Klepper, 1997; Pérez, 2001). Según lo anterior, las empresas de países en desarrollo afrontarían distintos contextos de competencia conforme al grado de consolidación de sus tecnologías y la fase de la trayectoria del paradigma tecnológico analizado. En este sentido, son limitadas las oportunidades que pueden abrirse a las empresas de países en desarrollo para insertarse en mercados globales de mediana y alta tecnología como los del sector biotecnológico.

Comparadas con las firmas líderes del mercado mundial, las de los países en desarrollo tienen distintas posibilidades para diversificar sus bases cognitivas a través del desarrollo de conocimientos biotecnológicos en sus departamentos de investigación científica y desarrollo tecnológico (I+D) y para acceder a fuentes externas de conocimiento a través de colaboraciones con universidades y centros de investigación. Excepto en períodos de despliegue tecnológico en que surgen etapas caracterizadas por bajas barreras a la entrada para los nuevos competidores (y por tanto más posibilidades de entrada de nuevos agentes), las empresas de los países en vías de desarrollo dependen de las estrategias competitivas de las firmas líderes del sector (Gutman y Lavarello, 2014: 17-39).

En el sector biofarmacéutico, las empresas de los países desarrollados se han centrado en desarrollar actividades de I+D y, especialmente, en transformarlas (generalmente a partir de nuevas moléculas) en productos comercializables. Por su parte, los países en desarrollo han procurado insertarse como imitadores o como usuarios. Los países en desarrollo con capacidades de I+D productivas y tecnológicas relativamente altas han intentado favorecer estrategias de inserción en la cadena de valor farmacéutica, especialmente a partir de esfuerzos de imitación creativa en productos biosimilares (Gutman y Lavarello, 2013).

La evolución del sector biofarmacéutico en México, tras la liberalización comercial, cerró posibles caminos de desarrollo en base a capacidades previas acumuladas. La trayectoria del sector alude a un fenómeno de desaprendizaje. El alto contenido tácito del conocimiento biotecnológico, la rigidez del mercado de trabajo para los profesionales especializados en ciencia e ingeniería (microbiólogos, enzimólogos, bioquímicos) y la desaparición de las empresas mexicanas ante la creciente apertura a la competencia internacional, supuso una pérdida de capacidades, habilidades y conocimientos acumulados para el país (Gonsen, 1998).

Las condiciones previamente descritas dan cuenta de la inviabilidad de una estrategia de generación de aprendizajes tecnológicos en base a estrategias de umbrales de experiencia a partir de capacidades previas en biológicos extractivos, esto en cuanto

que el desarrollo sectorial ha inhibido el dinamismo de una plataforma cognitiva farmacoquímica nacional. En este contexto, aún existen pocas condiciones para que el sector biofarmacéutico nacional asuma procesos de generación de capacidades y nuevos aprendizajes tecnológicos a través de procesos de imitación creativa.

Sección 3
La industria biofarmacéutica en Argentina

Capítulo 3
La emergencia de la industria biofarmacéutica argentina: política industrial y marco regulatorio durante los 2000

Graciela Gutman*, Pablo Lavarello**

Introducción

Como hemos discutido en el capítulo 1 de este libro, la industria farmacéutica global enfrentó, en la década de los 80 del siglo pasado, un proceso de reestructuración y reconfiguración como consecuencia de los cambios impulsados por el nuevo paradigma tecnológico basado en la biología molecular y las técnicas del ADN recombinante, proceso que fue acompañado por nuevas modalidades de configuración de la cadena global de valor y de la división internacional del trabajo del sector. En la Argentina, la emergencia y evolución de la industria biofarmacéutica fue casi concomitante con su surgimiento a nivel global. Su configuración y dinámica estuvo moldeada, por una parte, por la difusión de las diversas oleadas de biotecnología, las estrategias de las grandes empresas farmacéuticas globales, y los cambios en los contextos regulatorios mundiales que abrieron espacios transitorios de entrada a estos mercados para los países en desarrollo. Por otra parte, el desarrollo de la industria biofarmacéutica local estuvo enmarcado en las trayectorias previas de la industria farmacéutica local, en la importante base de conocimientos científicos y tecnológicos del país, y en las cambiantes políticas sectoriales y macroeconómicas y los también cambiantes marcos regulatorios e institucionales locales.

En el contexto de un paradigma tecnológico aún no consolidado de complejidades tecnológicas crecientes asociadas al lanzamiento de nuevas drogas biotecnológicas, de marcos regulatorios mundiales (y locales) aún no afianzados, y de una industria farmacéutica local en la que las empresas transnacionales han jugado y juegan un rol central (aunque cambiante según las etapas), los últimos 30 años han registrado el surgimiento y crecimiento de un conjunto de empresas y la diversificación hacia estas nuevas actividades de grupos farmacéuticos nacionales, varios de ellos con capacidades competitivas en los mercados mundiales.

El surgimiento de estas empresas no fue independiente de la existencia de una infraestructura de CyT nacional con una clara orientación hacia las actividades de salud, condiciones que permiten alcanzar ciertos umbrales mínimos de conocimiento.

* CEUR-CONICET.
** CEUR-CONICET.

A lo que se les suma un conjunto de acciones de política tecnológica que, desde mediados de los años 90, en forma incipiente y con más impulso desde el año 2003, apoyaron de forma deliberada la transferencia al sector privado de las oportunidades de la base científica, así como la generación de capacidades tecnológicas en las firmas.

Este capítulo se propone partir de un análisis estilizado de la trayectoria previa de la industria farmacéutica nacional para luego discutir cuál es la modalidad de intervención adoptada en Argentina entre los años 2003 y 2015, y si la misma alcanzó a configurar una política industrial y tecnológica sectorial con una dirección definida o apostó a generar las condiciones sistémicas para el desarrollo de la industria impulsada por el sector privado.

A fin de responder este interrogante, en este capítulo presentamos los principales rasgos del sector biofarmacéutico en el país (sección 2), comenzando con una breve caracterización de la evolución histórica de la industria farmacéutica (sección 1). En la sección 3 se analiza la configuración institucional del sector y el marco regulatorio, y las políticas dirigidas al sector, con énfasis en las políticas orientadas a impulsar las oportunidades científicas y tecnológicas, a fomentar las capacidades tecnológicas de las empresas, y a orientar la conformación del sector a través de la compra gubernamental.

1. La industria farmacéutica en la Argentina. Evolución histórica y situación actual

La producción de medicamentos para la salud humana, que comprende la fabricación de medicamentos y de principios activos, ha sido históricamente uno de los sectores industriales de mayor rentabilidad a nivel global, caracterizándose por un importante liderazgo de grandes corporaciones globales y un fuerte dinamismo tecnológico. No todos los laboratorios, sin embargo, son innovadores, ya que el lanzamiento de nuevas drogas requiere elevadas inversiones en I+D y de un largo, incierto y riesgoso proceso, que solo es encarado por pocas empresas.

La expansión de esta industria se aceleró luego de la Segunda Guerra Mundial, con el uso generalizado de moléculas producidas industrialmente vía síntesis química en base al desarrollo de las ciencias químicas y biológicas, recibiendo el apoyo de los nuevos esquemas de prestaciones de salud (Díaz et al., 2006). En los últimos años, sin embargo, se registra una crisis en el descubrimiento de nuevos principios activos, conjuntamente con la extensión de los períodos de protección de las patentes de los medicamentos comercializados y el surgimiento de productos conocidos como "yo también" (*me too*: drogas que están en el mercado a las que se les introduce una leve modificación en algún atributo). Actualmente, las ventas en los mercados mundiales están lideradas por el nuevo segmento de los medicamentos biotecnológicos destinados principalmente a las patologías oncológicas. El surgimiento de China e India como productores y proveedores de principios activos genéricos a bajo precio impactó en la configuración global de esta industria, aumentando las presiones competitivas. Como se discutió en el capítulo 1, la fuerte reconfiguración del sector ocurrida en los últimos años estuvo acompañada por un aumento de los procesos de centralización de los

capitales: fusiones de grandes corporaciones y adquisiciones de empresas especializadas en biotecnología, que consolidaron la posición dominante en los mercados de las grandes empresas farmacéuticas globales.

1.1. Evolución histórica

En la Argentina, la industria farmacéutica tiene una larga tradición y constituye una de las principales actividades manufactureras tanto por su participación en el valor agregado industrial como en las exportaciones. Su desarrollo se ha basado en la copia o imitación de drogas y principios activos generados en otros países, dando lugar a una industria de productos genéricos y, más recientemente, de biosimilares.

La evolución del sector reconoce, en forma estilizada, varias etapas en las que la estructura industrial se fue modificando con los cambios en las regulaciones nacionales e internacionales y en el contexto macroeconómico del país. Hasta la década de 1980, el sector se basó principalmente en la producción de genéricos, apoyada en una política arancelaria que favorecía la producción de medicamentos y, en menor medida, de insumos farmoquímicos, y facilitada por un marco regulatorio que no reconocía las patentes internacionales sobre productos (Katz, 1997). El contexto regulatorio imperante resultó, en esos años, en la relocalización de filiales de empresas transnacionales en Brasil, lo que permitió que los laboratorios de capital nacional tuvieran un peso muy importante dentro del mercado local, característica que se mantiene hasta la actualidad.

En los años 90, las políticas y el marco regulatorio de la época –desregulación económica y comercial, apertura comercial, liberación de precios y sobrevaluación cambiaria, sanción de la Ley de Patentes, creación del ANMAT– produjeron una fuerte reestructuración del sector, abriendo las importaciones de productos activos y el retorno de algunas de las empresas farmacéuticas extranjeras que se habían ido del país en los años 80. En esos años, se suceden, a nivel internacional y local, importantes procesos de fusiones, adquisiciones y absorciones que llevan, a fines de los 90, a una configuración del mercado farmacéutico en Argentina más concentrado bajo el liderazgo de los laboratorios nacionales de mayor tamaño relativo y, en menor medida, de las empresas transnacionales. La presencia de empresas extranjeras recibe un impulso con la reglamentación de la nueva Ley de Patentes en el 2000 y su entrada en vigencia a fines de ese año[1]. En estos años, y frente a un importante crecimiento de la demanda, los grandes laboratorios nacionales basaron su estrategia reforzando los canales de promoción y desarrollando acuerdos de producción y comercialización

1. La adhesión de la Argentina al Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (ADPIC o TRIPS en su sigla en inglés) se produjo en 1994 (Ley N° 24.425),y a mediados de 1995 se sancionó una nueva Ley de Patentes de Invención (Ley N° 24.481 y normas complementarias) que reconoce la patentabilidad de productos en el campo farmacéutico y la protección de los datos de registro requeridos para su aprobación. Con ligeras modificaciones, la entrada en vigencia de la ley fue establecida para fines del año 2000 solo para los nuevos productos, sin carácter retroactivo.

conjunta (co-marketing) con las empresas transnacionales. Los laboratorios nacionales de menor escala fueron los más afectados por el nuevo marco regulatorio (Azpiazu, 1999, Bonofiglio et al., 2010 y 2012; Fernández Bugna y Porta, 2013).

El sector farmacéutico se reconfigura nuevamente tras la crisis del Régimen de Convertibilidad, la devaluación de la moneda en el año 2002 y los cambios regulatorios, particularmente la sanción de la Ley N° 25.649 a fines del año 2002, que establece la prescripción por droga genérica. Este nuevo contexto favorece a las empresas nacionales con una canasta de productos diversificada, posibilitando que algunas adopten una posición exportadora, y beneficia, asimismo, a las empresas nacionales de menor tamaño. Los laboratorios transnacionales dejan en su mayoría de producir en el país y establecen acuerdos de producción (licencias), o bien abastecen el mercado local a través de las importaciones. Como resultado, se configura una industria en la que laboratorios nacionales aumentan su participación en el mercado local, caracterizada por una mayor concentración, una menor integración vertical, mejora de plantas, adopción de nuevas técnicas y una creciente importancia de la producción de medicamentos de base biotecnológica en una estrategia imitativa, que es el principal objeto de análisis de este libro. La importación de principios activos y, en menor medida, de medicamentos –en función de las estrategias de las multinacionales– llevaron a un sistemático déficit comercial de la industria (Bonofiglio et al., 2012, Fernández Bugna y Porta, 2013).

El Estado cumple un rol central como agente regulador del sector y también como fuente de financiamiento para las actividades de I+D y productivas. Dos organismos nacionales pertenecientes al Ministerio de Salud de la Nación son las principales instituciones públicas relacionadas con el sector:

1. la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), organismo descentralizado, creado en 1992, tiene a su cargo la autorización, registro, normativización, vigilancia y fiscalización de los productos bajo su control (medicamentos, alimentos)[2]; y
2. la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr. Carlos G. Malbrán" (ANLIS), perteneciente al Ministerio de Salud de la Nación, nuclea a doce institutos y desempeña un rol central en la formulación y ejecución políticas de ciencia, tecnología e innovación para la salud.

Asimismo, varios fondos públicos otorgan financiamiento subsidiado al sector (ver Gráfico N° 2 y sección 3.2 de este capítulo)[3].

2. A partir de diciembre de 2009, la ANMAT es la Primera Autoridad Nacional de Medicamentos de referencia de la Organización Panamericana de Salud (OPS)

3. Desde los inicios de esta industria, ha acudido a los fondos públicos de fomento otorgados por la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva. Entre ellos i) el Fondo Tecnológico Argentino, FONTAR (entre los años 2005 y 2010 se financiaron 200 proyectos asociados con el sector por un total de $ 80,2 millones (el 42% del total de los fondos que se invertiría en esos proyectos; más del 65% de este financiamiento fue para proyectos relacionados con la producción de medicamentos y vacunas para uso humano

1.2. Conformación actual de la industria farmacéutica argentina

La industria farmacéutica argentina constituye una rama industrial dinámica con una relevante participación en el PBI industrial y en el comercio exterior. Con excepción de algunas grandes empresas nacionales integradas, la industria se orienta a la producción de medicamentos dado que la mayor parte de los insumos (principios activos y productos de la industria farmoquímica) es importada, en forma creciente, de China e India (Bonofiglio et al., 2012).

Los Cuadros N° 1 y N° 2 permiten apreciar los principales datos económicos de esta industria en el año 2015 y su dinámica y trayectoria innovativa en el período 2012-2014.

Cuadro N° 1
Argentina. La industria farmacéutica en el 2015
(en porcentajes y millones de dólares)

Variable	2015
Número de laboratorios	230
Plantas manufactureras	190
• de capital nacional	160
• filiales de ETN	30
Utilización de la capacidad instalada (%)	80
Participación de las diez mayores empresas en la facturación total (%)	43,1
Participación en el VBP industrial (%)	3,7
Participación en el VAB industrial (%)	4,9
Facturación 2015 (millones de dólares) (1)	5810
Importaciones (millones de dólares)	2400
Exportaciones (millones de dólares)	1047
Balanza comercial (millones de dólares)	-1353

Notas: (1) valores a precios de salida de fábrica.
VBP: Valor bruto de la producción.
VAB: Valor agregado bruto.
Fuente: CILFA, en base a estadísticas de ABECBE, IMS Health y otras fuentes.

y animal y un 16% para el desarrollo de maquinarias o insumos para el sector farmacéutico; ii) el Fondo para la Investigación Científica y Tecnológica (FONCyT), el que financió, entre los años 2003 y 2010, 32 proyectos relacionados por un total de $ 7,1 millones; y el FONARSEC, a partir del 2010, con sus fondos sectoriales para biotecnología (4 proyectos) y el FONARSEC Salud (4 proyectos) (Santarcángelo et al., 2016).

El tamaño del mercado farmacéutico en el 2015 fue de aproximadamente 53.200 millones de pesos corrientes; a precios salidos de laboratorio (unos 5800 millones de dólares), y de unos 93.300 millones de pesos a precios de venta al público, el 90% correspondiente a medicamentos con marca (originales y genéricos), según estimaciones de IMS Health presentadas por CILFA (2016).

Si bien el número de laboratorios registrados es de 230, solo 190 son plantas industriales y, entre ellas, el 84% son de capital nacional. El grado de concentración industrial es relativamente elevado: las diez primeras empresas alcanzan al 43% del mercado, pero como este mercado está compuesto por diferentes segmentos de productos (medicamentos de marca originales y genéricos, genéricos sin marca que se comercializan en mercados de venta libre, de venta bajo receta o administrados), el grado efectivo del control de mercado por las mayores empresas que operan en cada segmento es mucho más elevado, conformando un oligopolio diferenciado.

Las empresas de capital nacional continúan representando la mayor parte del mercado. La participación de las ETN fue mayoritaria en años anteriores, alcanzando al 54% del mercado en el 2001 (último año de vigencia de la convertibilidad), disminuyendo su participación en los años siguientes (CEP, 2008). En el 2015 descendió al 40% del mercado (CILFA, 2016) [4].

Entre los principales diez laboratorios, los cuales concentran el 43% de las ventas de productos farmacéuticos, seis son de capitales nacionales. Roemmers y Bagó, ambas firmas locales, son los líderes del mercado. Bayer (empresa de capitales alemanes y tercera en el ranking) lidera las ventas de los medicamentos de venta libre.

Según sus estrategias empresariales, se distinguen tres tipos de empresas farmacéuticas (Santarcárgelo et al., 2016, Bonofiglio et al., 2012):

1. Laboratorios multinacionales que en su mayoría tercerizan la producción (en el país o en el extranjero) o bien otorgan licencias de producción a laboratorios nacionales, importando la mayor parte de los medicamentos y principios activos que colocan en el mercado nacional. Sus actividades de I+D se limitan a adaptar o mejorar las formulaciones de sus productos para el mercado local, y a las actividades de control de calidad y ensayos clínicos requeridos por las autoridades regulatorias locales.
2. Grandes laboratorios de capitales nacionales que producen medicamentos genéricos con marca; sus actividades de I+D se concentran en la formulación de nuevos productos en base a drogas con patentes vencidas. En años recientes, han comenzado a producir "genéricos" con marca mediante la adquisición de laboratorios más pequeños (incluyendo pequeñas empresas biotecnológicas) e integrando verticalmente su cadena con la compra de firmas distribuidoras y farmacias.

4. Según las estimaciones de CEP (2008), entre las diez mayores empresas farmacéuticas que representaron el 42% de las ventas totales de esta industria en el 2007, seis eran de capitales nacionales: Roemmers, Bagó, Elea, Gador, Phoenix (adquirida en el 2010 por la ETN Glaxo) y Montpellier. Las filiales de ETN con presencia en el país para esa fecha eran: Bayer, Pfizer, Ivax Argentina, y Sanofi Aventis. Para el 2011, Roemmers y Bagó lideran el mercado, seguidas de Bayer, Elea, Gador, Pfizer e Ivax (Urbiztondo et al., 2013)

3. Laboratorios más chicos, en su mayoría de capital nacional, que han crecido significativamente a partir de la sanción de la Ley de Prescripción de Medicamentos por su Nombre; sus actividades productivas se limitan al proceso de formulación de productos genéricos compitiendo con bajos precios.

Finalmente, existen unos 37 laboratorios públicos pero su incidencia en el mercado es por el momento muy reducida.

Cuadro N° 2
Argentina, industria farmacéutica. Indicadores de evolución y de gastos en innovación, 2010-2012
(en porcentajes y pesos corrientes)

FONARSEC	**Industria farmacéutica**	**Promedio sector industrial**
Evolución de las ventas (en valores constantes)	31	20
Evolución del empleo	8	4
Nivel de calificación puestos de trabajo, 2012		
• Profesionales	31	10
• Técnicos	25	11
Remuneración promedio en pesos, 2012	10.326	5.814
Productividad relativa (Índice promedio industrial = 100)	154	100
Evolución de la productividad	45	27
Evolución del empleo	8	3
Actividades de innovación (AI)/ventas totales (1)	4,3	1,4
I+D interna/AI	68,4	19
I+D externa/AI	7,7	3
Total I+D/AI	76,1	22
Maquinaria y equipo	12,9	55
Otras actividades de innovación/Total AI (1)	11	23

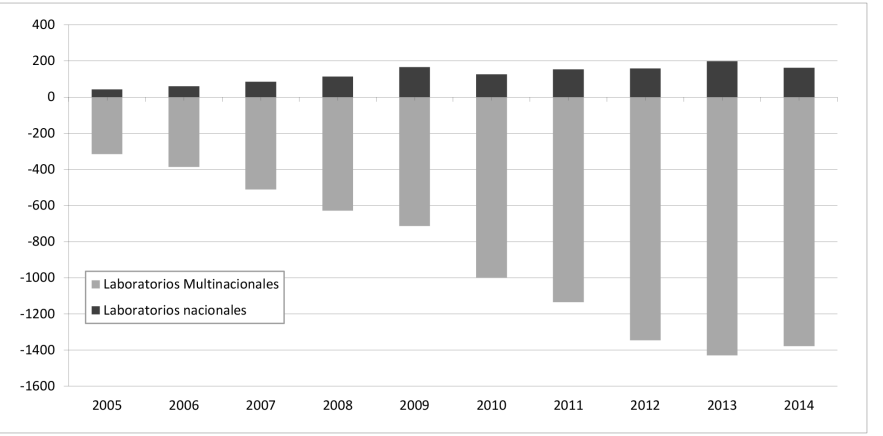
Notas: (1): Incluye adquisición de hardware y sofware, transferencia tecnológica, capacitación, consultoría, diseño industrial.
Fuente: Encuesta Nacional de Dinámica del Empleo y la Innovación, ENDEI, 2015.

Es posible plantear algunos rasgos de la estructura y la dinámica reciente de la industria farmacéutica en el país, entre los que se destacan:

1. *Una industria con presencia mayoritaria de empresas de capital nacional* pero con una potencial y creciente participación de las filiales de empresas transnacionales, a partir de los cambios macroeconómicos y regulatorios implementados desde el 2016[5].
2. *Industria de fuerte dinamismo y una importante actividad innovativa*. Se trata de un sector productivo que, en los años 2012-2014, ha tenido una evolución en las ventas, en el empleo y en la productividad superior a la media industrial, con una elevada presencia de profesionales y técnicos entre sus empleados. Considerando sus actividades innovativas, la industria farmacéutica triplica el indicador promedio de la industria con un muy fuerte componente de gastos en I+D, aunque, como se ha señalado, la mayor parte de los gastos de I+D estén focalizados en las actividades de formulación.
3. *Una inserción comercial deficitaria impulsada por las EMN*. Si bien a partir del año 2002 las exportaciones farmacéuticas crecieron significativamente favorecidas, inicialmente, por la devaluación del peso, las importaciones crecieron a un ritmo mayor ,en buena medida por el peso en las importaciones de drogas complejas biotecnológicas, que alcanzaron en el 2015 al 34% del valor de las importaciones totales, profundizando el déficit de la balanza comercial del sector. En particular, las dificultades para responder a los desafíos de una nueva oleada de medicamentos biotecnológicos de alto costo resultó en una ampliación del déficit comercial del sector que representó algo más de 1300 millones de dólares en el año 2015, impulsado, principalmente, por las importaciones de las empresas multinacionales (Ver Gráfico N° 1) . Si bien los laboratorios nacionales aumentaron sensiblemente sus exportaciones y su superávit durante el período, no llegaron a compensar el déficit generado por los laboratorios multinacionales.
4. *El desarrollo de un nuevo segmento productivo: las drogas biotecnológicas/ biosimilares*. Desde los 90 se registra el desarrollo de este segmento (si bien ya existían algunas experiencias previas como es el caso de Biosidus) tanto por el surgimiento de nuevas empresas especializadas como por la incursión de laboratorios farmacéuticos existentes de base farmoquímica que comienzan a diversificar su cartera de productos.

5. Ver sección 3.2.

Gráfico N° 1
Industria farmacéutica argentina: saldo comercial de laboratorios nacionales y extranjeros
(millones de dólares corrientes)



Fuente: Lavarello y Gutman (2016) en base a datos de la Aduana.

2. Industria biofarmacéutica argentina durante los años 2000: inserción exportadora de las firmas en el marco de un déficit comercial creciente de la industria

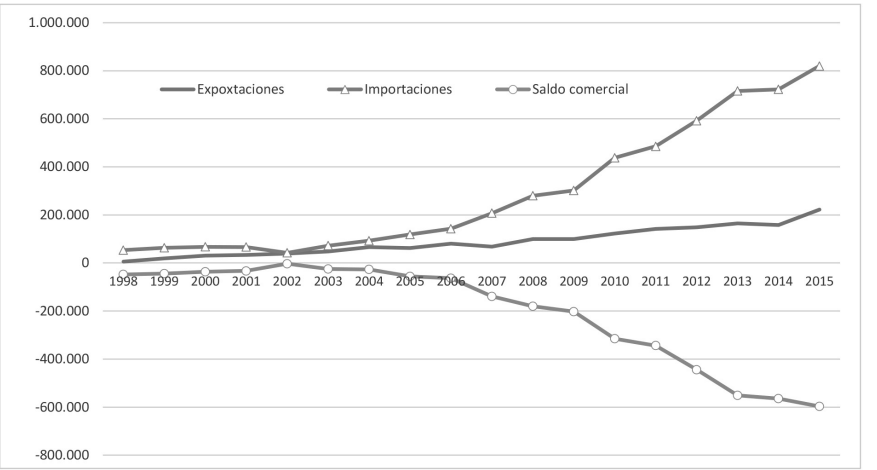
2.1. Inserción exportadora

Como veremos en el punto 2.2, la producción de biofármacos en Argentina se distingue de otros mercados de productos biotecnológicos por la presencia de empresas privadas nacionales asociadas a los grandes grupos farmacéuticos que desarrollan y manufacturan drogas localmente. A diferencia de lo que sugiere la teoría del ciclo de vida de los productos de Vernon (1966), estas firmas exportaron tempranamente productos biotecnológicos de primera generación aún sin contar con una presencia dominante en el mercado interno (Gutman y Lavarello, 2015). La inserción como exportadores tempranos posibilitó a un reducido conjunto de firmas aprendizajes en la manufactura de biológicos a partir de escalas chicas de producción –con sistemas de fermentación de 500 a 1000 litros– e importantes aprendizajes junto a la autoridad regulatoria en un momento en el cual los umbrales de escala y regulatorios aún no eran críticos.

A pesar de la dinámica fuertemente exportadora de las firmas biofarmacéuticas argentinas, el mercado local se encuentra controlado por las empresas líderes a nivel internacional. Una primera lectura de la trayectoria comercial de productos biofarmacéuticos en la Argentina muestra su carácter deficitario, el cual se ha

profundizado a lo largo de la última década. Mientras el saldo comercial negativo del conjunto de moléculas biotecnológicas era de USD 50 millones en el año 1998, nueve años después superó los USD 600 millones. Ello obedece a la expansión de las importaciones en el período a un ritmo mayor que las exportaciones, acelerándose la diferencia a partir del año 2008 (ver Gráfico N° 2).

Gráfico N° 2
Evolución de las exportaciones e importaciones del sector salud.
Miles de dólares



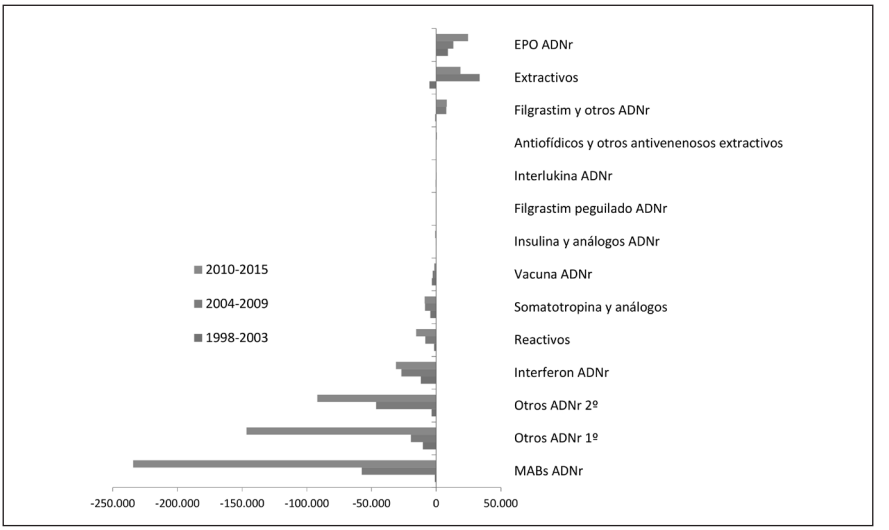
Fuente: Elaboración propia en base a datos de la Aduana.

De este análisis agregado de la evolución del comercio exterior de los productos farmacéuticos, se desprenden, al menos, dos conclusiones. Por un lado, que las empresas locales han logrado consolidar su inserción como exportadoras de moléculas biotecnológicas; por el otro, en vistas de que las importaciones han mostrado un aumento vertiginoso, el sector biofarmacéutico argentino ha resultado deficitario y, año a año, profundiza dicho rasgo estructural de la industria, lo que invita a plantear la necesidad de observar la composición de dicho déficit, desagregando la evolución comercial según el tipo de producto.

Es posible apreciar en el Gráfico N° 3 que el déficit del sector biofarmacéutico argentino se encuentra asociado a las moléculas más complejas –como los anticuerpos monoclonales (MABs por sus siglas en inglés), utilizados en enfermedades de alto costo para los sistemas de salud como las oncológicas– y a otras moléculas recombinantes que no pudieron ser identificados en la estadística y figuran en el rubro "los demás", que estimamos que se trata también de moléculas complejas que no cuentan con una desagregación adecuada en el nomenclador común del MERCOSUR (NCM). Además de estos, hay otros productos biofarmacéuticos que también tienen un saldo

negativo en el comercio exterior, aunque poco significativos en relación al total, dado su menor volumen. Son productos menos complejos ya ampliamente difundidos (como es el caso de los interferones, la somatotropina, la insulina y el filgrastim peguilado). Por lo tanto, si bien no es el único rubro con signo negativo, son los MABS los productos del sector de biofármacos los que explican el resultado agregado deficitario y creciente en la última década.

Gráfico N° 3
Saldo comercial promedio por grupo de productos
Miles de dólares



Fuente: Elaboración propia en base a datos de la Aduana.

Por otra parte, existe un conjunto de moléculas biotecnológicas y biológicas en los que la Argentina ha logrado insertarse mostrando superávits comerciales crecientes desde mediados de los años 90. Este es el caso de numerosos productos biológicos extractivos, y de drogas biotecnológicas correspondientes a la primera oleada de biotecnológicos, como lo son los principios activos recombinantes de EPO y el filgrastim.

Apoyados en una larga trayectoria de producción de biológicos, un conjunto acotado de empresas locales se ha insertado como exportadoras netas de estos productos. Mientras dos laboratorios nacionales explican el superávit en biológicos extractivos, otras tres empresas locales explican la inserción exportadora en las tres moléculas recombinantes de la primera generación. También existe un conjunto de proteínas recombinantes en los que si bien la Argentina aún es deficitaria, en los últimos años se ha logrado reducir el saldo negativo, como es el caso de las vacunas contra la hepatitis. Si bien se trata en todos los casos de moléculas de primera generación (recombinantes

o extractivas) hoy ampliamente difundidas y con bajos márgenes de ganancia, estos resultados muestran que existe cierto potencial para la sustitución de importaciones de moléculas biotecnológicas y su inserción como exportador biotecnológico.

2.2. Emergencia y estructura de la industria biofarmacéutica argentina

La Argentina se ha insertado tempranamente en el desarrollo de moléculas biotecnológicas lanzando, ya hacia fines de la década de los ochenta y los inicios de los años 90, los primeros biosimilares, muy poco tiempo después de su comercialización en los países desarrollados. Esto explica que Argentina se haya posicionado, junto con Cuba, como el primer país de América Latina productor de proteínas recombinantes. Al igual que otras experiencias internacionales de países emergentes tales como Corea del Sur o India (ver capítulo 2.1), la incursión en esta nueva actividad se basó en la manufactura de biosimilares, esto es de copias/imitaciones creativas de moléculas desarrolladas y patentadas en el exterior, aprovechando el período inicial "pre-paradigmático" de difusión de las nuevas tecnologías. Como se discutió en el capítulo 1, en esas etapas iniciales, si bien se requerían altos umbrales de conocimiento, aún no se enfrentaban altos umbrales regulatorios ni de aprendizaje en la manufactura.

El tamaño del mercado nacional de productos biotecnológicos no es muy grande en comparación a otros países emergentes (Brasil, Corea del Sur, India), aunque muestra un dinamismo creciente. En el año 2013 fue de alrededor de 1200 millones de dólares (incluyendo la producción local de proteínas recombinantes y la importación de proteínas, insulinas y anticuerpos monoclonales, excluyendo las vacunas), alcanzando a un 21% del mercado farmacéutico total mientras que en el año 2006 fue de un 13% (Lavarello et al., 2017).

La mayor parte de este mercado es abastecido por importaciones tanto de ingredientes farmacéuticos activos como de medicamentos biotecnológicos, lo que ubica a las filiales de las ETN con una fuerte participación en el mercado local.

La industria productora de biofármacos local se caracteriza por capacidades productivas relativamente menores a las de India o Corea, una presencia mayoritaria de empresas de capital nacional, y una temprana internacionalización como exportadores de biosimilares. A pesar del potencial de mercado interno, la producción de drogas biotecnológicas a partir de ingredientes farmacéuticos activos (IFA) producidos localmente alcanzó solo el 24% de las ventas internas de biotecnológicos en el año 2014. No obstante ello, como se analizará en el capítulo 4 de este libro, a partir de los resultados de la encuesta a empresas biofarmacéuticas argentinas se ha desarrollado un núcleo dinámico de empresas que integran la producción de IFA localmente y exportan la mayor parte de la producción hacia otros países en desarrollo. Alrededor del 75% de las ventas de este núcleo de empresas se orienta a mercados externos, predominando los países de América Latina y de Asia. Se trata de exportaciones de ingredientes farmacéuticos activos y, en menor medida, de medicamentos biosimilares de moléculas de la primera generación de drogas biotecnológicas para las que las barreras regulatorias son más bajas dada su menor complejidad.

Pese a las ventajas iniciales propias de su inserción temprana en los mercados

mundiales, Argentina presentó, en forma sistemática, una inserción deficitaria en estos mercados, situación que se profundizó a partir de 2002 debido a un aumento constante de las importaciones a un ritmo mayor que el de las exportaciones, alcanzando a un déficit de más de 469 millones de dólares en el 2013.

Al igual que con los productos de síntesis química, las empresas multinacionales explican la mayor parte del déficit comercial de estos medicamentos. Estas grandes corporaciones importan drogas y principios activos desde sus casas centrales o desde sus subsidiarias de otros países, alcanzando el 96% de las importaciones totales de este sector con un importante y creciente peso en las importaciones de moléculas de segunda generación de biotecnologías (anticuerpos monoclonales) y vacunas biotecnológicas.

Diversos factores han influido en la conformación actual de la industria biofarmacéutica del país: cambios en los contextos regulatorios nacionales e internacionales en las últimas dos décadas, aumento de la competencia en los mercados globales de biológicos, diferentes competencias tecnológicas y organizacionales de las firmas, y la trayectoria de la industria farmacéutica.

Como se observa en los países industrializados, se trata de una industria relativamente concentrada en la que las barreras a la entrada se encuentran asociadas al acceso al financiamiento, al acceso a los mercados administrados, al control de las redes de distribución, y a las características de las regulaciones nacionales, principales determinantes de las condiciones de competencia imperantes en el mercado. Frente a estas limitaciones, como se discute en el resto del capítulo, el mercado local de biosimilares podría complementar las exportaciones en el marco de una estrategia nacional de protección infantil que le permita apalancar capacidades locales para una inserción en los mercados de moléculas más complejas.

Las empresas del sector han mostrado un alto dinamismo a partir de los años 2010, registrándose una importante entrada de nuevas empresas de capital nacional en el mercado, proceso asociado, en buena medida, a los programas públicos de fomento a empresas de base tecnológica. De esta forma, mientras que en el año 2009 la industria biofarmacéutica estaba conformada por unas 25 empresas productoras de medicamentos, reactivos e insumos biotecnológicos (Gutman y Lavarello, 2011), para el año 2015 operaban en el sector unas 60 empresas (Cuadro N° 3). Si bien los criterios para la conformación de los patrones de firmas biotecnológicas en ambos años difieren en algunos aspectos[6], las cifras son reveladoras del dinamismo de las empresas nacionales del sector.

6. Cabe señalar que los padrones de firmas biotecnológicas para los años 2009 y 2015 no son estrictamente comparables. Los estudios realizados para el año 2000 incluían solo a las empresas productoras de bienes o insumos para la salud humana a partir de técnicas biotecnológicas (ya sea en forma exclusiva o como parte de su cartera de productos), y a las empresas innovadoras que utilizan estas técnicas en las etapas de I+D y productivas, excluyendo a las comercializadoras, importadoras o distribuidoras de estos productos (Gutman y Lavarello, 2010, 2011). El padrón de empresas del año 2015 incluye, adicionalmente a las anteriores, a empresas cuya actividad innovativa se limita a la utilización de técnicas biotecnológicas para llevar adelante los procesos asociados a las instancias regulatorias del país, necesarios para la aprobación de la comercialización de estas drogas en el mercado interno (analítica, estudios clínicos). De todas formas, si excluimos del padrón del 2015 a estas últimas firmas (unas 9/12 empresas), igualmente se evidencia el rápido crecimiento de las empresas del sector.

Cuadro N° 3
Empresas biofarmacéuticas en Argentina, por tipo de empresa, productos y actividad principal, 2015

	Cantidad empresas 2015	Tipología de productos			Actividades biotecnológicas		
		Terapéuticos	Diagnósticos in vitro	Otros	I+D	Producción principios activos	Producción medicamentos (Formulación)
NEB	23	1	0	22	23	0	0
EEB	7	4	3	0	6	1	3
EFD	10	6	2	2	6	1	6
SGN	8	7	1	0	4	3	5
ETN	11	9	1	1	0	0	11
LP	1	1	0	0	1	1	0
Total	60	28	7	25	40	6	25

Nota: (1) NEB: Nueva Empresa Biotecnológica; EEB: Empresa Especializada Biotecnológica; EFD: Empresa Farmacéutica Diversificada; SGN: Subsidiaria Grupo Nacional; ETN: Empresa Trasnacional; LP: Laboratorio público.
(2) El total de empresas por actividad biotecnológica es superior a la cantidad de empresas del padrón, debido a que varias de ellas realizan más de una actividad.
(3) Incluye terapia génica, cultivos celulares, plataformas tecnológicas y otros productos.
Fuente: Proyecto CEUR-CONICET: "Estrategias innovativas frente a la difusión de la biotecnología: la industria biofarmacéutica en Argentina" 2013-2016.

La mayoría de las empresas del sector se orientan a la oferta de productos terapéuticos, biosimilares de proteínas de la primera generación y a provisión a terceros (empresas o clientes) de servicios biotecnológicos; unas pocas empresas del sector realizan diagnósticos in vitro a partir de técnicas biotecnológicas.

Sin embargo, no todas estas empresas producen en el país drogas biotecnológicas biosimilares en un proceso de imitación creativa, tal como fue discutido para los casos de India y Corea del Sur y como discutiremos con más detalle en el capítulo 4 del libro. La producción de biosimilares de principios biotecnológicos activos con llegada al mercado se concentra en un reducido número de empresas de capitales nacionales privados, ya se trate de firmas biotecnológicas independientes (solo 1 de las 7 empresas EEB), de empresas farmacéuticas diversificadas productoras de drogas genéricas en las que la producción de biológicos representa un porcentaje relativamente bajo de sus ventas totales (solo 1 de las 10 empresas EFD), o bien de firmas que forman parte de grupos farmacéuticos nacionales que han absorbido, en los últimos años, a algunas empresas especializadas independientes (3 de las 8 firmas SGN). A ellas se suma un laboratorio público especializado en la producción de vacunas tradicionales y otros productos biológicos extractivos con potencialidad para producir proteínas recombinantes.

El mayor número de empresas biotecnológicas corresponde a nuevas empresas (NEB), pequeñas firmas de capital nacional instaladas en el país, en su mayoría a partir de la década del 2000, focalizadas en las etapas de I+D de la cadena de valor biotecnológico, las que no cuentan, hasta el momento, con una producción comercial. Se trata de *start-up*s estimuladas por las políticas públicas de promoción a empresas de base tecnológica (EBT), pudiendo ser *spin-offs* de laboratorios universitarios o bien de otras empresas del sector. Aunque en un flujo sensiblemente menor que lo que se observa en otros países que cuentan con una industria de capitales de riesgo en estrecha articulación con las finanzas, estas pequeñas empresas se caracterizan por una alta tasa de rotación (entradas y salidas del mercado), y las que sobreviven, o bien se articulan de diversas formas con grupos farmacéuticos que les proveen de los activos complementarios que no poseen (financiamiento, canales de distribución, conocimientos regulatorios, acceso a los mercados), o bien son absorbidas por éstas. Solo en casos muy excepcionales, pueden llegar a transformarse en empresas biotecnológicas especializadas comerciales.

La mayor parte de las empresas farmacéuticas diversificadas, también bajo control de grandes grupos farmacéuticos, se orientan a la etapa de producción final de medicamentos (formulación), adquiriendo los insumos farmacéuticos de otras empresas del sector o bien importándolos. Sin embargo, en un 60% de los casos desarrollan actividades de I+D, en su mayor parte vinculadas a ampliar sus bases de conocimientos para abordar la producción de biosimilares y/o adquirir las capacidades necesarias para cumplir con la normativa regulatoria.

Por último, las filiales de empresas transnacionales que operan en el país que, como se ha señalado, son las principales importadoras de medicamentos biotecnológicos y principios farmacéuticos activos, se focalizan en el llenado y formulación de drogas biotecnológicas a partir de insumos importados, y en su comercialización en el mercado interno, su actividad técnica a la aprobación regulatoria y a sus departamentos legales. Por lo general, estas empresas llevan a cabo actividades de I+D para realizar los estudios analíticos y los ensayos clínicos necesarios para cumplir con los requisitos regulatorios locales, ya sea en forma directa o contratando firmas especializadas o institutos de CyT. No obstante, su principal actividad se encuentra asociada al desarrollo de una intensa actividad de lobby y de protección de sus mercados oligopólicos a partir de distintas prácticas comerciales y legales con los distintos agentes que intervienen en la prescripción médica y el derecho al reintegro de los pacientes.

En resumen, más de un 80% de las empresas de la industria biofarmacéutica son empresas de capital nacional. Sin embargo, hasta ahora solo unas pocas han logrado desarrollar exitosamente todas las etapas de la cadena de valor, directamente o a través de su integración en grupos nacionales, adquiriendo las capacidades productivas y regulatorias y el *know-how* necesario para competir en los mercados locales y globales. Estas empresas desarrollaron diferentes trayectorias de aprendizaje tecnológico vinculadas con la producción de biosimilares de la primera ola, pudiendo, en algunos casos, avanzar hacia la producción de biosimilares de proteínas más complejas, tema que se desarrollará en el capítulo 5.

La evolución de la industria biofarmacológica en el país estuvo enmarcada por un conjunto cambiante de regulaciones y políticas que fueron conformando su actual estructura, las que se analizarán a continuación.

3. Configuración institucional y políticas biotecnológicas

3.1. Contexto institucional

El Sistema Sectorial de Innovación en Salud Humana en Argentina (SSISH) difiere significativamente del de los países industrializados. Tres características centrales explican estas diferencias: i) la ausencia de mercados de capitales de riesgo y de programas de compra estatal de gran escala; ii) la fragmentación del sistema de salud; y iii) el aún bajo grado de consolidación del sistema regulatorio nacional (Gutman y Lavarello, 2014 a y b).

En este contexto, las acciones del Estado para la promoción de la biotecnología en salud humana en el país se han centrado en un conjunto de políticas e instrumentos para promover las capacidades tecnológicas de las empresas y para conformar el marco regulatorio y de propiedad intelectual del sector.

El Gráfico Nº 2 permite apreciar el conjunto de instituciones que conforman el Sistema Nacional de Innovación en Salud Humana.

3.2. Marco regulatorio

En forma complementaria al apoyo del Estado hacia las capacidades biotecnológicas, la propiedad intelectual es un área de intervención clave para este tipo de industria. Entre los años 2012 y 2015, se generaron importantes cambios orientados hacia un abordaje estratégico de la propiedad intelectual. La experiencia de varios países en desarrollo que han ingresado en estos mercados muestra que estos desarrollaron inicialmente sus industrias farmacéuticas y biofarmacéuticas aprovechando el período previo a su adhesión al Acuerdo sobre los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (TRIPs en sus siglas en inglés), período en el que se autorizaba el patentamiento de los procesos productivos, aún en productos protegidos por patentes. Ello les permitió desarrollar moléculas farmoquímicas imitativas y los primeros biosimilares, patentando solo los procesos productivos.

Con la adhesión al TRIPs, se abrió una nueva etapa en la inserción de estos países en los mercados mundiales como imitadores tempranos de productos biotecnológicos a partir de la caída de las patentes de los productos innovadores, lo que exigió un abordaje estratégico de la propiedad intelectual[7].

7. El TRIPs entró en vigencia en enero de 1995 y significó un drástico cambio en las reglas competitivas de la industria farmacéutica. Implicó cambios sustanciales en las normas internacionales sobre los derechos de propiedad intelectual, introduciendo mecanismos de protección de estos derechos a partir de estándares globales mínimos (para patentes, marcas comerciales, derechos de autor, diseños industriales y otros), y aspectos relacionados a su aplicación y a la solución de controversias que se

En Argentina, la adhesión al TRIPs se concretó con la sanción de la Ley 24.481 en el año 1995[8], reemplazando a la antigua Ley 111. Si bien dicho cambio normativo se ha traducido en una extensión del patentamiento a los productos, existe todavía una gran cantidad de áreas grises en la legislación que persisten debido al aún bajo grado de armonización de las convenciones internacionales existentes. El acuerdo TRIPs prevé un conjunto de flexibilidades y salvaguardas en el caso de los productos farmacéuticos, que permiten minimizar los impactos negativos que su adopción pueda tener para el acceso de la población a los mismos. Argentina, si bien no ha aprovechado estas flexibilidades, desde el año 2012 ha adoptado un camino basado en la definición más precisa de los requisitos de patentamiento[9].

La Argentina comenzó a conceder patentes para los productos farmacéuticos a partir del año 2001, luego de haber hecho uso del período de transición previsto en el acuerdo TRIPs. Las patentes farmacéuticas representan, en promedio, el 30% del total de patentes solicitadas en el país, alcanzando a unas 1100 patentes al año. Del total de solicitudes de estas patentes presentadas entre los años 2003 y 2013, solo el 2,5% son de empresas nacionales. En términos generales se advierte, hasta el año 2007, una proliferación de patentes farmacéuticas que cubren variantes o derivados de ingredientes activos ya conocidos. La mayoría de esas solicitudes corresponden a productos de síntesis química y son pocas las que reivindican nuevas moléculas.

Es interesante señalar, como un aspecto relevante, que en el marco de un aumento de las patentes solicitadas, la cantidad de patentes concedidas, en el caso de moléculas biotecnológicas, ha ido disminuyendo en los últimos años (Lavarello y Mancini, 2017). Esto puede explicarse por la adopción de un abordaje estratégico de la propiedad intelectual que se operativiza en las normas que se gestaron durante el año 2012 en el seno del Instituto Nacional de Propiedad Intelectual (INPI), bajo el impulso conjunto del MINCyT y el Ministerio de Salud y de Industria que establecieron guías de patentabilidad con parámetros precisos para el examen y concesión de patentes en el sector farmacéutico. En particular, es de destacar la Resolución Conjunta 118, 546

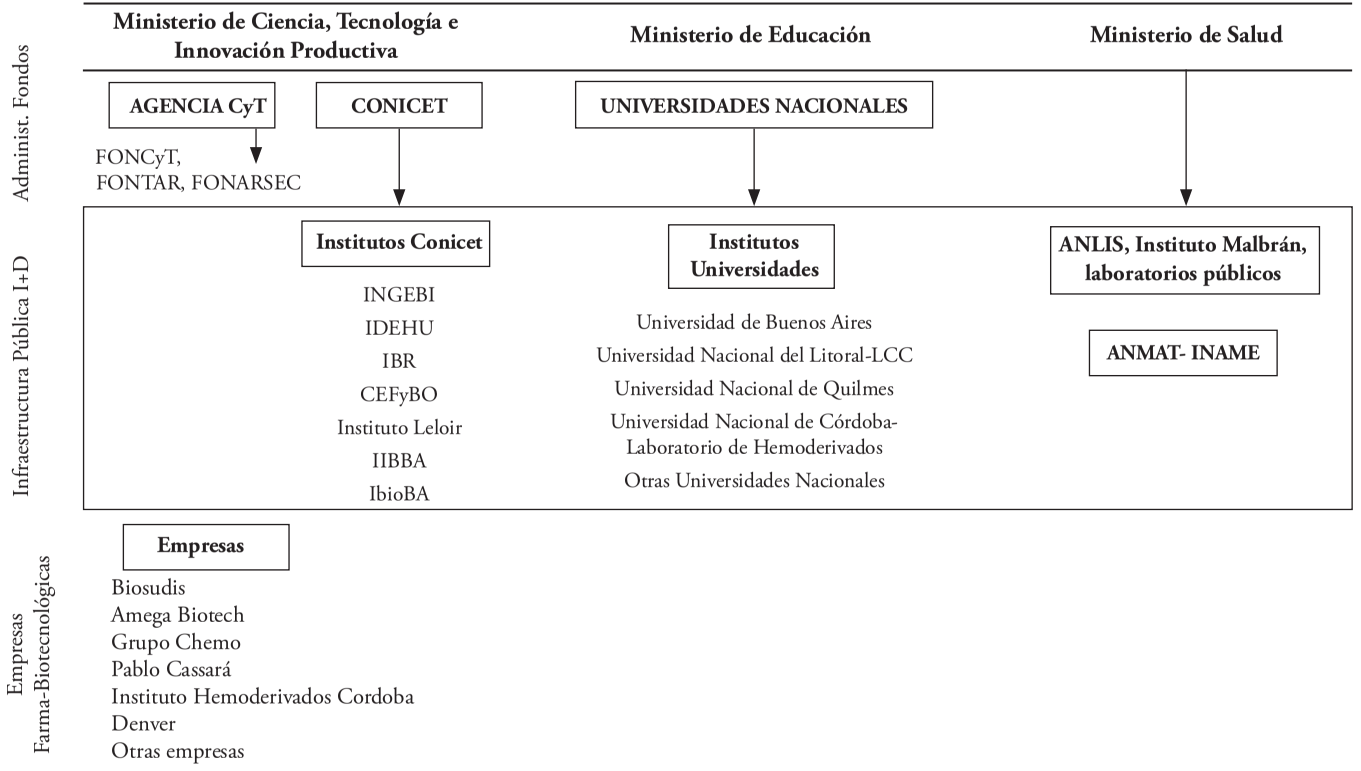
---

tornan obligatorios para los países miembros de la OMC a partir de su adhesión al mismo. En la práctica, el tratado significó la universalización de los estándares de los países industrializados, aumentando y expandiendo los DPI con fuertes repercusiones en los países en desarrollo y emergentes. Las implicancias de este tratado sobre la industria farmacéutica de los países en desarrollo y, más en general, sobre los sistemas de salud humana de los mismos, son importantes, entre ellas, las limitaciones que introducen las patentes sobre los productos finales para la producción local de productos farmacéuticos, y las repercusiones de la aplicación del tratado para el acceso a los medicamentos, derivadas de los mayores precios de los mismos (Correa, 2006)

8. Esta ley fue reglamentada por el Decreto 260/96 y modificada por la Ley 25859/03.

9. Los países desarrollados, y en particular Estados Unidos, han buscado generalizar su régimen de propiedad intelectual y debilitar las flexibilidades y salvaguardas a través de los Tratados de Libre Comercio (TLC). Entre estas disposiciones se encuentran: el patentamiento de nuevos usos de productos conocidos, la extensión de los plazos de las patentes, limitaciones al alcance de las licencias obligatorias y de la "excepción bolar" que permite realizar I+D y clínica previo al vencimiento de la patente, la inclusión como objeto patentable de los datos de prueba de los productos farmacéuticos, y la vinculación entre la patente con el derecho de aprobación sanitaria de los medicamentos.

Gráfico N° 2. Instituciones nacionales de ciencia y tecnología en biotecnología en salud humana



Notas: INGEBI: Instituto de Investigaciones en Ingeniería Genética y Biología Molecular; IDEHU: Instituto de Estudios de la Inmunidad Humoral ;IBR: Instituto de Biología Molecular y Celular de Rosario; CEFyBO: Centro de Estudios Farmacológicos y Botánicos; IbioBA: Instituto de Investigaciones en Biomedicina de Buenos Aires CONICET-Max Plank; IIBBA: Instituto de Investigaciones Bioquímicas de Buenos Aires; ANLIS: Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud; ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos, y Tecnología Médica; INAME: Instituto Nacional de Medicamentos **Fuente**: Elaboración propia.

y 107 del año 2012, que recoge recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud respecto de la necesidad de evaluar, con criterios más estrictos, la concesión de derechos exclusivos sobre medicamentos.

De esta manera, entre los años 2012 y 2015, Argentina se sumó al grupo de países que busca limitar la proliferación de patentes con baja altura innovativa como barrera a la entrada de medicamentos biosimilares (o genéricos). Este importante paso en la definición de un marco de selección con una estrategia de aprendizaje tecnológico explica la incursión de varias empresas en desarrollos de biosimilares de segunda generación (anticuerpos monoclonales).

En relación a los aspectos regulatorios de los biosimilares, Argentina se encuentra en una etapa de definición y redefinición de los mismos que refleja las tensiones entre los principales grupos locales en función de su estrategia de inserción internacional. La comercialización de drogas biosimilares en el país comenzó en la década de los 90 del siglo pasado, con productos biosimilares de primera generación, a partir de la experiencia temprana en la producción de medicamentos, ya que las moléculas respectivas eran de dominio público. En este proceso existió una alta interacción entre las empresas pioneras productoras de biosimilares de primera generación y la ANMAT (ver capítulo 5). Ello permitió a las autoridades regulatorias acumular experiencia en la evaluación y en el análisis de este tipo de productos, en el conocimiento de su estructura molecular y en la evaluación clínica, posibilitando que la ANMAT implementara una serie de disposiciones y reglamentaciones alineadas con los criterios de la autoridad regulatoria europea y de la Organización Mundial de la Salud. En años recientes, más en línea con las estrategias de empresas que buscan insertarse rápidamente en el mercado internacional de biosimilares de segunda generación, la ANMAT comenzó a desarrollar una vía abreviada para la aprobación de biosimilares semejante a la implementada por la agencia regulatoria europea EMA (European Medicine Agency). A partir de ello, se establece un enfoque caso por caso en el que la obtención del registro sanitario de un biosimilar requiere ensayos clínicos abreviados –mayores en el caso de las moléculas complejas y menores para las proteínas más simples producidas en la primera ola de biotecnologías– siempre que los estudios analíticos no hayan demostrado la comparabilidad[10].

El avance en las técnicas analíticas abre la puerta a una reducción de los altos costos de los análisis clínicos para los productos biotecnológicos. El abordaje caso por caso posibilita la entrada de empresas de capital nacional en el mercado local, una mayor la accesibilidad de la población a los medicamentos, a la vez que genera procesos de aprendizaje en las empresas que facilitarán su inserción internacional.

En resumen, en un contexto de una configuración institucional aún en proceso de construcción y consolidación, Argentina ha logrado desarrollar umbrales mínimos de conocimientos científicos y tecnológicos, generando las condiciones para llevar adelante procesos de aprendizaje tecnológico en la etapa manufacturera de la cadena de valor biotecnológica y, más recientemente, condiciones para el (re)diseño de

10. Entre el 2011 y el 2012, la ANMAT aprobó 99 drogas biológicas-biotecnológicas, 30 de las cuales fueron biosimilares producidos internamente y autorizó el desarrollo de un anticuerpo monoclonal.

los derechos de propiedad intelectual y del marco regulatorio. De esta forma, ha posibilitado a un conjunto relevante, aunque aún reducido, de empresas nacionales competir en los mercados internacionales de drogas biosimilares.

A partir del año 2016, sin embargo, se abrieron diversas controversias sobre la continuidad de estas políticas que no han sido resueltas, con las implicancias que tienen en términos de incertidumbre y los efectos de la misma en la continuidad de inversiones público-privadas en el sector. Entre ellas, cabe señalar la flexibilización de los procedimientos de la ANMAT para la aprobación de la comercialización de drogas biotecnológicas en el país, cuyo impacto más importante sería facilitar la comercialización de drogas biotecnológicas en los mercados nacionales a las empresas multinacionales, con la consiguiente concentración del mercado en este tipo de grandes corporaciones, y el debilitamiento/desplazamiento de las empresas de capital nacional[11].

3.3. Oportunidades científicas y tecnológicas

Argentina ha logrado alcanzar un umbral mínimo de oportunidades científicas y tecnológicas en el país, expresadas en la presencia de profesionales altamente calificados en las disciplinas asociadas al desarrollo de la moderna biotecnología (biología molecular, medicina, bioquímica, informática, entre otras) en niveles de formación de grado y de posgrado[12].

Estos logros han ubicado al país en una posición privilegiada para enfrentar las barreras tecnológicas al desarrollo de la biotecnología y para asegurar la disponibilidad de recursos humanos de alta calificación para encarar las actividades de I+D, desarrollos analíticos y procesos de producción de drogas biotecnológicas.

Asimismo, el país cuenta, por un lado, con una larga tradición en actividades de I+D realizadas en laboratorios universitarios y centros de investigación en ciencia y tecnología. Además, cuenta con importantes antecedentes en investigación en biotecnología en instituciones especializadas (tales como el Instituto Malbrán, la Fundación Instituto Leloir o el CONICET), con desarrollos en cultivos de células y biología molecular, y en otras investigaciones estrechamente asociadas que facilitaron la adopción y difusión de la biotecnología en distintos sectores. Por otro lado, cuenta con una relevante experiencia histórica en actividades complementarias en bioprocesos, procesos químicos y otros procesos industriales. Según datos del MINCyT, en el año

11. Se trata, entre otras, de la Disposición 4008 del ANMAT, que entró en vigencia en junio de 2017, por la que se reduce a 60 días hábiles el tiempo del que dispone esta institución para avalar o rechazar el inicio de los estudios clínicos; transcurridos los mismos sin el informe respectivo, el laboratorio o la CRO podrá iniciar los estudios. La nueva normativa establece que ese plazo se reduce a 45 días hábiles en caso de medicamentos aprobados en Estados Unidos, Francia, Suiza, Suecia, Japón, Israel, Canadá, Austria, Alemania, Gran Bretaña, Holanda, Bélgica, Dinamarca, España e Italia. O en países reconocidos como autoridad reguladora nacional por la Organización Panamericana de la Salud. La nueva disposición modifica a la Nº 6677/2010 la que preveía un plazo de 90 días hábiles para esos procedimientos.

12. Argentina tiene una larga tradición en actividades de I+D y educación universitaria en biotecnología y en campos asociados. En 2011 mostró el nivel más elevado de América Latina del indicador de investigadores por persona activa: 3,06/1000 (Gutman y Lavarello, 2012).

2013, un 12% de los proyectos de investigación financiados con fondos públicos se relacionaban con las ciencias médicas, se trataba de, aproximadamente, 3500 proyectos que englobaban a más de 11.000 investigadores. Una encuesta realizada por este Ministerio en el 2015 señaló que el 83% de grupos de investigación en biotecnología pertenecían a redes de universidades y centros de investigación en CyT, y más de la mitad de los mismos se orientaban al área de salud humana (MINCyT, 2015; Informes Anuales).

3.4. Políticas de apoyo a la generación de capacidades tecnológicas

A partir del año 2007, Argentina comienza a implementar un conjunto de instrumentos selectivos de apoyo a la generación de capacidades tecnológicas en biotecnología humana. En ese año, se dicta la Ley 20.270 de "Promoción al desarrollo y producción de la biotecnología moderna" que contempla un conjunto de incentivos fiscales y crediticios orientados a impulsar el surgimiento y desarrollo de las empresas biotecnológicas; ley que, a la fecha, sigue sin reglamentarse. La creación del Ministerio de Ciencia, Técnica e Innovación Productiva (MINCyT), que absorbió y expandió las funciones de la anterior Secretaría de Ciencia y Técnica en diciembre de 2007, va a otorgarle un impulso particular al sector. En efecto, la biotecnología, junto con la nanotecnología y las tecnologías de la información y la comunicación, ha sido considerada como una de las tecnologías prioritarias de carácter general en el Plan Argentina Innovadora 2020 del Ministerio.

En el año 2010, las políticas dirigidas a estimular y promover el desarrollo de la biotecnología recibieron un impulso adicional a través de los fondos de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica ANPCyT del MINCyT. Estas fueron: i) el Fondo para la Investigación Científica y Tecnológica (FONCYT), destinado a apoyar la generación de oportunidades científicas para el sector, y ii) los instrumentos orientados a apoyar la generación de capacidades tecnológicas de las empresas (FONTAR, PAEBET, FONARSEC).

El FONCyT cuenta con distintos instrumentos para financiar las investigaciones científicas y tecnológicas. De acuerdo con la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica, el 36% de los proyectos adjudicados en el marco del FONCyT en el 2015 correspondieron al área biomédica, fuente de conocimientos básicos en el desarrollo de la biotecnología. Ese porcentaje fue distribuido de la siguiente forma: 10% a ciencias médicas, 14% a ciencias biológicas de células y moléculas, 9% a ciencias biológicas de organismos y sistemas, y 2% a ciencias clínicas (ANPCyT, 2016). Los instrumentos que otorgan subsidios bajo distintas modalidades son los siguientes:

- Proyectos de Investigación Científica y Tecnológica (PICT), que constituye el principal instrumento de subsidio a la investigación.
- Proyectos de Investigación Científica y Tecnológica Orientados (PICTO), que tienen como objetivo la generación de nuevos conocimientos en áreas vinculadas a la ciencia y la tecnología para un socio dispuesto a cofinanciarlos en un 50%. Las características de las convocatorias se acuerdan a través

de convenios firmados con universidades, organismos públicos, empresas, asociaciones, etc. Entre los años 2010 y 2012, se realizaron 14 convocatorias PICTO en las que un total de 5 proyectos aprobados estaban relacionados directamente con la salud humana.

- Proyectos de Plataformas Tecnológicas (PPL), que tienen por finalidad generar unidades de apoyo a la investigación, al desarrollo tecnológico y a la innovación tecnológica, equipadas con tecnología de última generación y dotadas de personal altamente especializado. Se conforman centros de servicios tecnológicos de referencia, altamente competitivos, a partir de la integración vertical entre grupos de I+D, en el que al menos uno de los mismos ha logrado posicionarse en la frontera del conocimiento en el dominio específico de la plataforma. Durante el año 2011, se realizó un concurso para proyectos de plataformas tecnológicas de genómica, bioinformática, células madre y desarrollo racional de fármacos en fase preclínica, entre otras (Guiñazú y Martínez Correa, 2017).
- Programa de Áreas Estratégicas (PAE), cuyo objetivo es promover la integración y el fortalecimiento del Sistema Nacional de Ciencia y Tecnología, a través de la interacción de instituciones dedicadas a la producción de conocimientos.
- Proyecto de Modernización de equipamientos (PME), orientado a financiar la adquisición o mejora del equipamiento y la modernización de la infraestructura de laboratorios o centros de I+D pertenecientes a instituciones públicas o privadas sin fines de lucro.

El apoyo a la generación de capacidades tecnológicas de las empresas biotecnológicas se encaró a través de la ANPCyT mediante un conjunto de instrumentos. Los principales en relación a la biotecnología son: el Fondo Tecnológico Argentino (FONTAR, creado en 1996) y el FONARSEC, Fondo Argentino Sectorial, creado en 1996 a través de dos de sus instrumentos centrales: los Fondos Sectoriales – que incluyen los Fondos Tecnológicos Sectoriales (FTS) y los Fondos de Innovación Tecnológica Sectorial (FITS)–; y el Programa de Apoyo a las Empresas de base Tecnológica (PAEBET-EMPRETECNO, creado en 2009). El FONTAR y el PAEBET-EMPRETECNO son instrumentos de carácter horizontal mientras que los Fondos Sectoriales son instrumentos de carácter focalizado y se enmarcan en una reorientación de las políticas de apoyo hacia políticas selectivas. Existen, asimismo, iniciativas incipientes para apoyar la conformación de bioclusters (Gutman y Robert, 2015).

- El FONTAR apoya proyectos de I+D+i y de modernización tecnológica de las empresas comerciales, y el fortalecimiento de instituciones en su asociación con el sector productivo a través de distintos instrumentos tales como subsidios y créditos a tasas de interés subsidiada. Además de los fondos de carácter general, cabe destacar, por su relevancia para la biotecnología en salud humana, los Aportes no Reembolsables ANR Patentes, orientados a financiar los costos de preparación y presentación de solicitudes de patentes

en el país y en el exterior, y ANR Bio, con campos de aplicación dirigidos a Salud Humana.

- Dentro del FONTAR, los proyectos biotecnológicos del sector de salud humana representaron en el período 2006-2012, un 4% del total de los proyectos acordados y un 3% de los montos adjudicados, los que alcanzaron en esos años, a un total de USD 16,1 millones, siendo el subsector biotecnológico que mayor participación ha tiendo en los subsidios del FONTAR. Veinticuatro empresas de biotecnología en salud humana de capital nacional, (sin tomar en cuenta a las *start-ups* las cuales no son beneficiarias de estos fondos), han recibido subsidios de este programa. A pesar de esta amplia cobertura, los montos otorgados se concentraron en pocas firmas las que recurrieron, en forma reiterada, al FONTAR, obteniendo financiamiento para varios proyectos. De esta forma, a pesar de que el diseño del instrumento no prevé selectividad alguna, en la práctica el mismo se concentró en relativamente pocas empresas, entre las que se encuentran las firmas especializadas más importantes del sector: sobre un total de 24 empresas beneficiarias entre los años 2006 y 2012, las cinco primeras obtuvieron el 63% de los montos adjudicados y, junto a las cinco siguientes, alcanzaron al 82%. Los montos promedio de subsidios acordados por proyecto fueron en esos años de USD 22.540[13]. Si bien no se trata de montos elevados, se estima que este programa fortaleció las capacidades tecnológicas y competitivas de las firmas beneficiadas, sobre todo de aquellas con mayores capacidades complementarias previas, capacidades para realizar estudios analíticos, para la vinculación con la infraestructura de I+D, para el acceso a redes de distribución, y con marcas conocidas. Es de señalar que este programa no exige contrapartidas específicas en términos, por ejemplo, de orientación de mercado y/o de contribución a los programas públicos de salud.
- El Programa de Apoyo a Empresas de Base Tecnológica (PAEBT-EMPRETECNO) es de más reciente aplicación. Comenzó a funcionar en el año 2011, orientado a apoyar las actividades iniciales de carácter pre-competitivo de empresas focalizadas en el desarrollo de nuevos productos o servicios basados en los resultados de investigaciones científicas y tecnológicas, con capacidades para generar y transferir tecnología. Este programa impulsa la conformación de redes o acuerdos ya que las empresas demandantes deben indicar en su propuesta los beneficiarios del proyecto (una empresa o una institución) asegurando, al menos en la formulación inicial, la continuidad del proyecto hacia etapas posteriores de la cadena de valor. Los subsidios que se otorgan pueden cubrir hasta el 75% del

13. La información sobre los subsidios del FONTAR proviene de la Dirección Nacional de Información Científica de la Subsecretaría de Estudios y Prospectiva del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva, en base a datos del FONTAR e Informes de Gestión de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCyT).

costo total de las actividades consideradas, con un máximo de poco más de USD 6.000 por propuesta. Desde sus inicios y hasta el año 2014, fueron relativamente pocos los proyectos aprobados correspondientes al área de biotecnología en salud humana en el marco de este programa, 15 sobre un total de cerca de 70. En un contexto de ausencia de capitales de riesgo y de otros programas públicos focalizados al financiamiento de nuevas empresas innovativas del sector, el número actual de empresas beneficiadas con el PAEBT resulta reducido. Por lo demás, no es segura la permanencia de algunas de estas firmas en el sector, las que se caracterizan, como ocurre a nivel mundial, por una elevada tasa de rotación debido a las dificultades y riesgos inherentes a las primeras etapas de la cadena de valor biotecnológica.

- En el área de políticas más focalizadas, los Fondos Sectoriales del FONARSEC han implementado desde el año 2010, entre otros, dos instrumentos de particular interés para el desarrollo de la biotecnología: los Fondos Tecnológicos Sectoriales (FTS) y los Fondos de Innovación Tecnológica Sectorial (FITS). Los primeros apoyan la difusión de tecnologías de propósito general (biotecnología, nanotecnología y TICs), financiando proyectos de investigación aplicada, de desarrollo tecnológico y de transferencia o difusión de tecnologías. Los segundos se dirigen a las áreas estratégicas destacadas en el Plan Argentina Innovadora 2020: agroindustrias, energía, salud, desarrollo social y cambio climático[14]. Estos últimos fondos priorizan –en el marco de los denominados "núcleos socio-productivos estratégicos"– la conformación de acuerdos asociativos público/privados de distinto tipo entre empresas, universidades e instituciones públicas de CyT. En el caso particular de los fondos sectoriales en el área de biotecnología médica y la biomedicina, las áreas prioritarias identificadas fueron proteínas para usos terapéuticos en salud humana (anticuerpos monoclonales, quiméricas y otros) y producción de fármacos para uso humano a partir de animales transgénicos, enfermedades infecciosas, enfermedades crónicas y complejas, constitución de tejidos, generación de plataformas (genómica, bioterios acreditables como GLP (Good Laboratories Practice, entre otras), proteómica, bioinformática y nanomedicina[15]. Las actividades financiadas incluyen el estímulo a la formación de capacidades, el apoyo a la constitución de consorcios y la orientación hacia aplicaciones industriales.

---

14. En salud humana, las líneas prioritarias del FONARSEC han sido el desarrollo de proteínas para uso terapéutico (anticuerpos monoclonales, desarrollos quiméricos, otras) y para vacunas, y la producción de fármacos de uso humano a partir de animales transgénicos, buscando financiar parcialmente proyectos orientados a generar plataformas tecnológicas que hagan posible que en un futuro cercano se puedan producir en Argentina vacunas y proteínas recombinantes utilizando tecnologías que aún no se han desarrollado en el país o que se usan en forma muy limitada debido a la falta de infraestructura adecuada

15. Plan Argentina Innovadora 2020.
http://www.MINCyT.gob.ar/adjuntos/archivos/000/022/0000022576.pdf.

- A partir de la delimitación de las áreas prioritarias, entre los años 2010 y 2015, se subsidiaron cuatro proyectos/consorcios a través de los Fondos Tecnológicos Sectoriales: tres de ellos corresponden a los Fondos Sectoriales de Biotecnología –desarrollo de una plataforma tecnológica para la elaboración de proteínas recombinantes de alto peso molecular, plataforma biotecnológica para la producción de proteínas recombinantes en leche de bovinos transgénicos y producción de anticuerpos monoclonales para uso terapéutico–, y uno al Fondo Sectorial de Nanotecnología –desarrollo de una plataforma tecnológica para el desarrollo y producción de nano transportadores inteligentes para fármacos–. Los mismos beneficiaron a las principales empresas/grupos del sector. En el cuadro N° 4 se detallan las principales características de estos subsidios.

Cuadro N° 4
FONARSEC. Financiamiento de proyectos biotecnológicos, 2010-2015
(en millones de dólares)

Tipo de instrumento	Proyecto	Consorcio	Monto del financiamiento
Fondos Tecnológicos Sectoriales-FTS	Desarrollo de una plataforma tecnológica para elaboración de proteínas recombinantes de alto peso molecular (Factor de coagulación 8, etanercept).	Universidad Nacional del Litoral y las empresas Zelltek y Gemabiotech, del Grupo Amega Biotech.	6,7
Fondos Tecnológicos Sectoriales-FTS	Producción de anticuerpos monoclonales (ACM) para uso terapéutico.	Instituto Nacional de Tecnología Industrial INTI; Instituto Roffo de la UBA; la Universidad Nacional de Quilmes y tres empresas que forman parte del Grupo CHEMO: PharmaADN, Laboratorios Elea y Romikin.	5,2
Fondos Tecnológicos Sectoriales-FTS	El desarrollo de una plataforma tecnológica para la producción de proteínas recombinantes de uso en salud humana en leche de bovinos transgénicos.	Fundación IBYME del CONICET, y la empresa Biosidus.	5,4
Fondos de Innovación Tecnológica Sectorial-FITS	El desarrollo de una plataforma tecnológica para el desarrollo y producción de nano transportadores inteligentes para fármacos.	Universidad Nacional del Litoral y las empresas, Gemabioetch y Erichoem.	4

Fuente: ANPCyT - Ministerio de Ciencia Tecnología e Innovación Productiva de Argentina.

Una evaluación preliminar de este conjunto de políticas permite señalar, por un lado, que el sector público ha comenzado a reorientar parte de sus políticas hacia la formulación de instrumentos más focalizados, en este caso hacia las biotecnologías y hacia el sector salud en particular. Por otra parte, el conjunto de políticas e instrumentos de apoyo a las capacidades tecnológicas del sector ha facilitado a varias empresas nacionales el acceso a un financiamiento (si bien parcial) para el desarrollo de algunas de las etapas de la cadena de valor biotecnológica. A pesar de que estas políticas fueron inicialmente horizontales, en el otorgamiento de los fondos sectoriales se fue generando una selectividad *de hecho* en las mayores empresas/grupos biotecnológicos nacionales del país con claras ventajas organizacionales y competitivas previas.

Ante la demora en la reglamentación de la ley de promoción de la biotecnología moderna, las acciones del MINCyT, junto a la compra gubernamental de vacunas, han sido, en estos años, las principales (si no las únicas) políticas de apoyo a las capacidades tecnológicas e industriales de la industria biofarmacéutica en el país.

3.5. La compra gubernamental como instrumento de política industrial

Otro componente clave de la política industrial desde una perspectiva del sistema de salud es la compra gubernamental. En el sector de salud humana, la compra gubernamental alcanza a cerca del 72% de la compra gubernamental total, y se explica en gran parte por los medicamentos (Lavarello y Sarabia, 2015; Lavarello y Mancini, 2017). Si se incluyeran las compras del sistema de seguridad social para medicamentos de alto costo, la importancia de la compra gubernamental sería sensiblemente mayor. Esto otorga al Estado una poderosa herramienta para llevar adelante una política de desarrollo de capacidades locales y, al mismo tiempo, garantizar a la población el acceso a la salud.

Esta herramienta cobra mayor potencialidad con la extensión en el país de la cantidad de vacunas en el calendario oficial. Como resultado de ello, se verificó un aumento del déficit en concepto de vacunas, que llevó, en el año 2010, a la puesta en marcha de un mecanismo de transferencia de tecnología para sustituir importaciones a cambio de proveer transitoriamente mercado para sus productos, previo producirlos localmente. En el mismo participa un acuerdo de inversión común (*joint venture*) entre empresas multinacionales y un grupo nacional. El proceso de sustitución, cuya primera etapa estaba limitada a la transferencia de tecnología de formulación y llenado, prevé avanzar hacia la etapa más compleja del desarrollo del antígeno. La extensión de este tipo de proyectos, en la medida que mantenga un adecuado monitoreo por parte de las autoridades de aplicación, podría extenderse a otros medicamentos de alto costo.

También, con el objetivo de lograr el autoaprovisionamiento de medicamentos, se buscó en esos años ampliar este esquema para el caso de medicamentos terapéuticos de alto costo, a partir de acuerdos de transferencia tecnológica entre laboratorios públicos de medicamentos extranjeros y nacionales. Con la sanción de la Ley 27.113 a fines del año 2014, que crea la Agencia Nacional de Laboratorios Públicos, y antes del cambio de la gestión nacional, se previeron mecanismos de transferencia de tecnología

entre centros de investigación y laboratorios de Cuba a cambio del acceso por parte del mencionado país a las capacidades existentes en la infraestructura de CyT para caracterizar moléculas. La recuperación de esta experiencia sería clave para la industria local, dada la importante trayectoria de Cuba en desarrollos biotecnológicos.

Conclusiones

Gracias a la infraestructura en Ciencia y Técnica y a las trayectorias de las firmas biotecnológicas, Argentina ha logrado generar una base empresaria con capacidades tecnológicas para insertarse como imitadora temprana de moléculas biotecnológicas de la primera oleada de proteínas recombinantes. Sin embargo, avanzar hacia la segunda generación de biosimilares requiere, como hemos señalado, mayores niveles de inversión, el dominio de nuevos bioprocesos, una mayor articulación entre los mercados internos e internacionales para acceder a los umbrales de escalas mínimas, y nuevas capacidades regulatorias.

Si bien hasta fines de la primera década del 2000, la política hacia el sector biofarmacéutico no adquiere un carácter deliberado, desde fines de los años 90, y en particular a partir del año 2003, se impulsan un conjunto de instrumentos horizontales de generación de oportunidades científicas y apoyo a las capacidades de I+D de las firmas en los que el sector biofarmacéutico y, en particular, un reducido conjunto de empresas (y grupos) recibieron gran parte de los subsidios. La emergencia, entre los años 2011 y 2015, de un esquema regulatorio aún en desarrollo y de políticas de compra gubernamental, constituyen medidas iniciales que permitirían establecer las bases para avanzar en un proceso de ascenso tecnológico e industrial desde la producción de la primera oleada de biotecnologías a las moléculas de segunda generación más complejas y de mayor precio unitario, como los anticuerpos monoclonales, en mercados en los cuales las barreras regulatorias y la presión competitiva de las empresas multinacionales son sensiblemente más altas.

En respuesta a este nuevo contexto competitivo, desde el año 2007 se implementó un conjunto de instrumentos selectivos para la generación de capacidades tecnológicas y de manufactura de moléculas de segunda generación. No obstante, el aún incipiente grado de coordinación interministerial en la implementación de estas acciones, el limitado alcance de la compra gubernamental como política orientadora de los desarrollos empresariales innovativos locales, la ausencia de esquemas de incentivos con requisitos de desempeño en base a metas, y el predominio en una gran parte del período de un enfoque de política "desde abajo" (*bottom up*), no se dieron con el alcance ni con velocidad suficientes como para superar la crecientes barreras regulatorias y tecnológicas en un contexto de aceleración de las innovaciones a nivel internacional.

En los capítulos siguientes se discutirá si, como consecuencia de estas iniciativas, se logró avanzar en una densificación del tejido empresarial o si éste quedó acotado a un reducido número de firmas y grupos farmacéuticos que, por su tamaño y su organización en redes de empresas e institutos de investigación universitarios y

del Conicet, tienen la capacidad de acceder a los distintos instrumentos, con una estrategia de inserción regional o global.

Esta dinámica "desde abajo" (*bottom up*), en la medida que no alcance una masa crítica de empresas y capacidades enmarcada en una estrategia deliberada, corre el riesgo de ser revertida en el marco de la reorientación de las políticas CyT e industriales que abren las puertas a un mayor predominio en los mercados domésticos de las empresas multinacionales, y a la aceleración de la importación de las nuevas drogas biotecnológicas, frustrando el potencial de la Argentina en su inserción como imitador temprano frente a la nueva oleada de moléculas de alto costo biotecnológico.

Capítulo 4
Capacidades biotecnológicas y estrategias de las firmas: resultados de la encuesta a las empresas biofarmacéuticas argentinas

Pablo Lavarello*, Graciela Gutman**, Alberto Díaz***, Matías Mancini****, Mariana Minervini*****, Mariel de Vita******

El objeto de este capítulo es el estudio de las posibilidades de ascenso industrial (*upgrading*) de la industria farmacéutica argentina a partir de la difusión del paradigma biotecnológico. Para ello se analizan las estrategias, las capacidades y las estructuras organizacionales de las empresas que realizan actividades biotecnológicas en el país.

Como se discutió en el capítulo 1, el carácter aún pre-paradigmático de las biotecnologías presenta un dilema para las firmas de los países de industrialización tardía con una infraestructura de ciencia y tecnología relativamente desarrollada. Por un lado, se presentan ciertas "ventajas del atraso" dados los aún bajos requisitos de escala y de experiencia en la producción que caracterizan a paradigmas que no llegaron a consolidarse, y por el otro, una alta incertidumbre regulatoria en materia de propiedad intelectual y de aprobación de los medicamentos para su comercialización.

En ese marco de elevada incertidumbre regulatoria, la entrada directa como innovadores en una estrategia de salto adelante (*leap frogging*) resulta poco viable para las firmas de los países en desarrollo. No obstante, como se discutió en el capítulo 1, frente a dichos condicionantes, hay segmentos de mercado que generan "espacios estructurales" de entrada hacia los cuales las firmas pueden orientar sus estrategias. Las altas barreras en los mercados de productos innovadores no impiden que las empresas puedan entrar en segmentos de nichos o imitativos y llevar adelante procesos de aprendizaje. En este sentido, hay distintas secuencias de entrada en las que las firmas pueden acumular capacidades tecnológicas y regulatorias. Los casos de Corea e India analizados en el capítulo 2.1 revelan que no existe un único segmento estratégico ni una única secuencia de entrada a los mercados biotecnológicos.

Ya discutimos en el capítulo 3 que Argentina es uno de los pocos países en desarrollo que, como consecuencia de la trayectoria previa de la industria farmacéutica local y las políticas de apoyo a las actividades biotecnológicas aplicadas desde la segunda mitad de los años 90, ha logrado generar un umbral mínimo de capacidades innovativas acumuladas en un conjunto reducido de empresas e institutos de CyT.

* CEUR-CONICET.
** CEUR-CONICET.
*** Carrera de Especialización en Biotecnología (CEBI).
**** Doctorando CEUR-CONICET.
***** CIECTI-MINCYT.
***** Personal apoyo CEUR-CONICET.

No obstante, a diferencia de otras experiencias nacionales en las que se implementó una estrategia nacional deliberada de política industrial para el sector, estas acciones resultaron en distintas estrategias de firmas en función de sus capacidades y sus estructuras organizacionales. En ese marco, adquieren relevancia las estrategias y las trayectorias de las firmas, a fin de identificar cuáles son los "espacios estructurales" de entrada.

A partir de estas consideraciones generales, en este capítulo se plantean como interrogantes cuáles fueron las estrategias de las empresas biofarmacéuticas frente a las oportunidades transitorias de entrada que ofrece el nuevo paradigma biotecnológico, cuáles fueron las barreras que enfrentaron, en qué tipo de capacidades biotecnológicas se basaron y cómo organizaron sus cadenas de valor. Asimismo, se propone discutir de manera exploratoria si dichas combinaciones de estrategias, capacidades y estructuras organizacionales pueden ser la base para avanzar hacia segmentos de la industria con umbrales mayores en materia de I+D, aprendizajes en la producción y en las condiciones regulatorias.

A fin de responder a estos interrogantes, en este capítulo se discuten los resultados de una encuesta realizada a una muestra de 44 empresas biofarmacéuticas que operan en el país, representativas de las 60 empresas existentes en este sector de reciente desarrollo. Esta encuesta permite evaluar las decisiones estratégicas llevadas adelante por las firmas entre los años 2011 y 2015, período en el que un contexto político local y regulatorio favorable al desarrollo de este sector se combina con el inicio de un ciclo de vencimiento de las patentes de los principales biofármacos de segunda generación.

El capítulo se organiza de la siguiente forma: en la sección 1 se desarrolla el marco conceptual inspirado en la confluencia entre la literatura neoshumpeteriana-evolucionista de la firma, el enfoque de barreras a la movilidad y la literatura francesa de organización industrial que permitió definir las principales dimensiones relevadas en la encuesta: las barreras a la entrada en distintos segmentos estratégicos, las estrategias, las capacidades en biotecnologías y las formas de organización adoptadas por las firmas para llevar estas estrategias; en la sección 2 se presenta el marco metodológico adoptado; en las secciones 3 a 10 se presentan las distintas configuraciones de estrategias, capacidades y formas de organización adoptadas por las firmas; en la sección 11 se analizan las distintas trayectorias futuras abiertas para el sector en función de las respuestas de las firmas a la encuesta y se discute su viabilidad; por último, en la sección 12 se presentan los principales resultados.

1. Marco conceptual: estrategias, capacidades y organización frente a las nuevas tecnologías

El marco conceptual de este capítulo toma como referencia los aportes de la teoría evolucionista de la firma, de la literatura francesa de organización industrial y el enfoque de barreras a la movilidad a fin de identificar las dimensiones analíticas a partir de las cuales se estructuró la encuesta.

1.1. La teoría evolucionista de la corporación: estrategias, capacidades y organización

La teoría evolucionista de la firma plantea como hipótesis que las firmas presentan diferentes estrategias, capacidades y estructuras organizacionales (Nelson, 1991; Dosi, Teece y Winter, 1991). Dichas estrategias van cambiando en forma no aleatoria en función de sus capacidades previas y de la competencia que actúa como principal mecanismo de selección. Desde un abordaje general, las estrategias y las estructuras de organización de las firmas son diferentes según el ritmo de aprendizaje tecnológico y el grado de diversificación / especialización de la base de conocimientos. De esta forma, el crecimiento de las firmas vendría explicado por la acumulación de capacidades tecnológicas frente a la competencia que actuaría como mecanismo de selección *ex pos*t junto a mecanismos de selección *ex ante* como las políticas públicas y los marcos regulatorios (Dosi, 1988).

Centrados en el análisis de la gran corporación de Chandler (1991; 1994), que documentó la existencia de diferencias significativas en el comportamiento y desempeño de las grandes empresas, el enfoque evolucionista considera que las firmas se diferencian entre sí porque cuentan con ciertas capacidades tecnológicas y organizacionales específicas (Nelson, 1991). La dinámica de las grandes firmas se explica por la interacción entre las estrategias, las estructuras organizacionales y las capacidades tecnológicas centrales en la base de conocimientos bajo distintos contextos competitivos (y de política). Las tres características son en cierto grado maleables, aunque modificar las estructuras organizacionales y la base de conocimientos involucra costos considerables. En consecuencia, la configuración de capacidades tecnológicas va evolucionando en forma gradual como resultado del cambio en sus estrategias y estructuras organizacionales a lo largo del tiempo. Luego, si bien no existe una determinación de las capacidades sobre las estrategias y las estructuras organizacionales, las mismas definen cierto grado de estabilidad en el conjunto de tecnologías que diferencian a las distintas firmas.

En línea con los aportes de Chandler, conviene revisar someramente cada uno de los elementos que definen la dinámica de una gran firma.

- Las *estrategias* incluyen lineamientos generales respecto a las acciones y fines a llevar adelante dadas sus capacidades y el contexto competitivo que enfrentan. Por ejemplo, una gran empresa farmacéutica se plantea como estrategia orientarse hacia el segmento de biotecnológicos dadas sus capacidades en clínica y en organización de una red de comercialización de medicamentos.
- La *estructura organizacional* comprende cómo una empresa organiza sus distintas actividades para implementar la estrategia general en función de la tecnología. Un cambio en la estrategia va a requerir un cambio en la estructura que posibilite generar procesos de aprendizaje tecnológico. La reorientación de una estrategia desde la síntesis química hacia las biotecnologías requerirá una estructura organizacional en red que permita aprendizajes en la interacción con universidades y empresas tecnológicas.

- Las *capacidades tecnológicas* principales definen el *savoir faire* de las empresas habiendo también otras que son complementarias. Una gran empresa farmacéutica a inicios de los años 80 tenía capacidades tecnológicas en *screening* aleatorio de moléculas y en clínica, mientras que las empresas biotecnológicas cuentan con capacidades en ingeniería genética con activos complementarios en bioprocesos.

A fin de analizar cómo las grandes empresas modifican en el tiempo la configuración de sus capacidades tecnológicas, es necesario distinguir entre capacidades centrales y capacidades complementarias. En el sentido remarcado por Teece (1987), las capacidades de las empresas requieren el control o acceso a activos y actividades complementarias que permitan realizar (apropiar) los beneficios de la innovación. En el caso de revoluciones tecnológicas como la de la biotecnología, la innovación requiere capacidades en una gama de tecnologías que van más allá de las capacidades principales de la firma. De esta forma, una empresa puede ser considerada un portafolio de capacidades tecnológicas no existiendo una estricta correspondencia entre la diversificación tecnológica y la de productos (Patel y Pavitt, 1995).

La concepción de la gran firma como un portafolio de capacidades tecnológicas permite introducir al grupo como la estructura organizacional que predomina entre las grandes firmas desde fines del siglo XIX. Tomando los trabajos pioneros de François Morin (1974), es posible sostener que todas las grandes corporaciones asumen la forma de grupo, entendido como una organización en el que la sociedad madre (muchas veces un *holding*) establece relaciones financieras de participación minoritaria o mayoritaria en sociedades afiliadas (o subsidiarias). El grado de coherencia entre las distintas tecnologías definirá si los grupos asumen una forma conglomeral o coherente. Dependiendo de la coherencia entre las tecnologías, asociada a la capacidad de las grandes corporaciones de explotar internamente sus complementariedades, la diversificación tecnológica puede explicar el crecimiento de las firmas frente al cambio en los contextos competitivos (Dosi et al., 1991)[1].

1.2. El rol de los grupos frente a los nuevos paradigmas tecnológicos

Esta visión de la firma como portafolio de capacidades y activos complementarios explica los cambios en las estrategias, las capacidades y la organización frente a distintos contextos competitivos (Dosi et al., 1990; 1991). A fin de identificar los contextos competitivos, es necesario introducir las barreras a la entrada y cómo las mismas se modifican a lo largo de la difusión de un paradigma tecnológico, permitiendo interrogarse si se reproduce la jerarquía de las firmas instaladas (*incumbents*) o si se abren espacios estructurales (transitorios) de entrada para firmas de países en desarrollo (como discutiremos en la sección 1.3).

1. Para una contrastación empírica de este argumento centrado en el caso de las actividades biotecnológicas a nivel internacional a partir de datos de patentes, ver Lavarello (2014; 2016).

Al emerger un nuevo paradigma tecnológico, se modifican las barreras a la entrada disminuyendo la importancia de las economías a escala y los aprendizajes en las tecnologías del paradigma previo. En el caso particular de la industria farmacéutica, dada la menor importancia de los aprendizajes en las tecnologías de síntesis química, la gran corporación se vio amenazada por la entrada de nuevas empresas especializadas en biotecnología. No obstante, tal como se señaló en el capítulo 1, en industrias como la química (y farmacéutica) dichos procesos implicaron periodos de crisis y recomposición de la posición de los grandes grupos en los que sus ventajas organizacionales les permitieron mantener (salvo excepciones) sus porciones de mercado frente a la emergencia de nuevos paradigmas tecnológicos.

Tomando como referencia los tempranos trabajos sobre la biotecnología en la industria farmacéutica, François Chesnais (1981) mostró cómo la forma grupo es la expresión organizacional de la interpenetración entre nuevas modalidades de capital financiero y capital industrial en el que un grupo participa en forma minoritaria en diversas empresas innovadoras. Es la forma grupo la que posibilita una organización flexible en términos internos y externos, al reconfigurar las carteras de capacidades internamente y desprenderse de aquellas empresas cuyas capacidades ya no son acordes a su estrategia.

En períodos de crisis y recomposición del oligopolio, aquellos grupos que mantuvieron una posición dominante en los mercados redefinen sus límites a partir de la articulación en red con pequeñas empresas tecnológicas o institutos de investigación y universidades. Los contratos de colaboración tecnológica y las alianzas le permiten observar y asimilar aquellos conocimientos científicos y tecnológicos que no ha desarrollado internamente. Los procesos de aprendizaje por interacción, señalados por la literatura de Sistemas Nacionales de Innovación como principal fuente de innovación en el espacio nacional (Lundvall, 1992), terminan siendo centralizados por los grupos a partir de un conjunto de relaciones internas y externas. Es en este marco de centralización y apropiación del conocimiento que surge la organización en red, que no sería otra cosa que una modalidad particular de estructura de gobernanza de los grandes grupos en períodos de transición entre paradigmas.

Esta evolución contrasta con el carácter altamente integrado de los grupos en los países en desarrollo, cuestión que obedece a la ausencia de empresas tecnológicas locales. En el caso particular de la industria farmacéutica de estos países, la alta integración vertical se combina con una focalización en actividades de formulación y distribución de medicamentos con principios activos importados. En este marco, puede plantearse como interrogarse si, frente a las nuevas oportunidades abiertas por el desarrollo incipiente de una infraestructura de CyT basada en la biología molecular que permite alcanzar un umbral mínimo de conocimiento, los grupos de países en desarrollo que buscan insertarse en el mercado mundial de biofármacos privilegian nuevas formas de organización en red con el propósito de ampliar su base de conocimiento con activos complementarios.

1.3. Las posibilidades de entrada de las empresas de países en desarrollo: capacidades y trayectorias tecnológicas heterogéneas

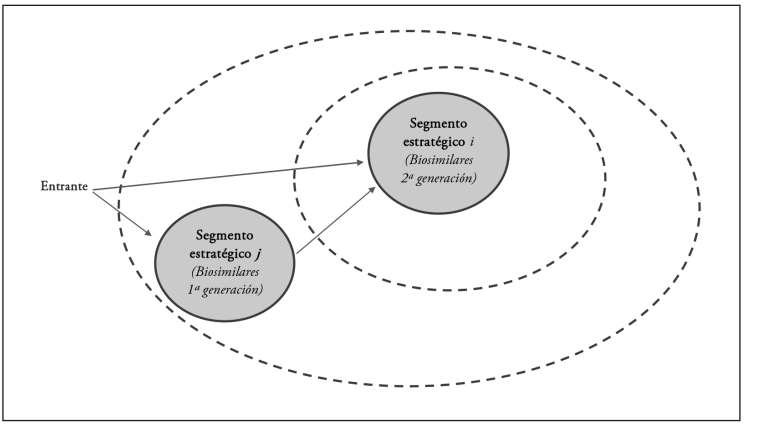
A fin de analizar el contexto competitivo que enfrentan las firmas, la literatura de organización industrial se centró en el análisis de las condiciones estructurales que limitan la entrada de nuevas empresas. Las economías de escala, las ventajas tecnológicas, la diferenciación de producto y el control de las redes de distribución pueden impedir, más o menos eficazmente, la entrada de nuevos competidores (Bain, 1962; Sylos Labini, 1965; Gilbert, 1989). Menos atención se ha prestado a las estrategias de las firmas que pretenden entrar al mercado en una situación de desventaja *vis a vis* las empresas líderes.

En el capítulo 1 de este libro se discutió cómo las ventajas de las firmas para lograr la aprobación de un nuevo producto resultan de la articulación entre las ventajas asociadas a la capacidad de las empresas líderes en definir los parámetros regulatorios, y las ventajas tecnológicas asociadas al aprendizaje en cultivos celulares y bioprocesos. Luego, las barreras más relevantes para aquellos países en desarrollo que cuentan con una base mínima de conocimientos son los aprendizajes tecnológicos y regulatorios para poder desarrollar y producir un medicamento con los parámetros de calidad, seguridad y eficacia requeridos. Desde esta perspectiva, las posibilidades de entrada serían binarias: la entrada es o no impedida en la medida en que las empresas cuenten o no con los aprendizajes previos en materia de bioprocesos y marcos regulatorios.

En estos trabajos está ausente la perspectiva que involucre un caso de una empresa entrante a un mercado, que inicialmente no cuenta con los umbrales necesarios para desarrollar un nuevo producto. En este sentido, puede ser de utilidad hacer referencia al enfoque de Caves y Porter (1977) que hace hincapié en las estrategias de los competidores potenciales frente a las altas barreras y a la incertidumbre.

Aún si en la entrada los mercados las empresas enfrentan altas barreras, Caves y Porter (1977) plantean que dentro de una misma industria existen distintos "segmentos estratégicos" (*strategic groups*) que agrupan empresas con ventajas que le son comunes (ej.: en términos de umbrales regulatorios o tecnológicos). A partir de ello, sostienen que existen posibilidades de entrada secuencial desde segmentos estratégicos secundarios con menores barreras hacia los segmentos estratégicos con mayores barreras (ver esquema N° 1). De esta manera, las barreras a la entrada ya no serían infranqueables sino que existirían distintos grados de "barreras a la movilidad". Luego, es posible establecer que frente a las altas barreras a la entrada al segmento estratégico *i,* es posible plantear un esquema de entrada secuencial en el que se entra al segmento *j* como paso intermedio. Por un lado, esto permite a los nuevos competidores aumentar la probabilidad de entrada en la medida en que se van generando los recursos financieros y acumulando capacidades tecnológicas para llevar adelante la entrada en los segmentos de productos más complejos. El aprendizaje posibilita a los nuevos entrantes reducir sus asimetrías informacionales y acumular capacidades en un contexto de incertidumbre. Por otro lado, las irreversibilidades disminuyen posibilitando abortar el proyecto en un paso intermedio, reduciendo los costos hundidos en el proceso de entrada.

Esquema N° 1



Como se discutió en el capítulo 1 de este libro, la industria biofarmacéutica a nivel global presenta distintos espacios estructurales de entrada dependiendo de la complejidad de las moléculas y de los procesos. Dichos espacios estructurales no son otra cosa que los "segmentos estratégicos" hacia los cuales las empresas entrantes pueden orientar sus estrategias. Las barreras regulatorias y de escala en los países de alta exigencia regulatoria como Estados Unidos o Europa están inicialmente fuera del alcance de las empresas de los países semi-periféricos como Argentina, Brasil, India, México o Corea. Aún en el caso de los biosimilares, estas barreras son elevadas y están sujetas a un alto grado de incertidumbre.

Luego, la literatura de barreras a la movilidad ofrece un marco conceptual que permite identificar distintos espacios estructurales y trayectorias de entrada para las firmas de los países en desarrollo en el marco de la competencia entre capitales heterogéneos. Las firmas pueden entrar directamente en los segmentos estratégicos con altas barreras a la entrada en países desarrollados o bien orientarse hacia aquellos productos de complejidad baja o intermedia a partir de una estrategia imitativa en el mercado local para luego avanzar secuencialmente hacia marcos regulatorios más exigentes (Sztulwark et al., 2016 y capítulo 1 de este libro).

A los fines de este estudio, definiremos *ad hoc* un conjunto de "segmentos estratégicos" en la industria biofarmacéutica en los cuales pueden insertarse las firmas (y/o los países cuando exista una estrategia nacional) a partir de los cuales discutiremos sus determinantes y las trayectorias que siguieron:

- Formuladores: se basan en la formulación de principios activos (API en su sigla en inglés), importados o nacionales, predominando aprendizajes organizativos y regulatorios. La imitación es duplicativa porque la empresa local imita un producto simple sin mayores barreras regulatorias y sin realizar esfuerzos tecnológicos mayores.

- Imitación creativa: implica no solo la formulación sino también el desarrollo y la manufactura de una droga existente que por los requisitos regulatorios y la complejidad de la molécula requiere recrear no solo el proceso sino también la molécula.
- Innovadoras de nicho: se trata de desarrollos innovadores que no implican grandes costos de desarrollo ni clínicos dadas sus menores barreras regulatorias. Generalmente se trata de moléculas (o antígenos) existentes que se utilizan para el desarrollo de pruebas de diagnóstico. Eso implica esfuerzos de I+D en la identificación de nuevos blancos más que esfuerzos mayores en bioproceso.
- Por último, se encuentran las estrategias de plataformas de servicios tecnológicos, adoptadas por empresas con capacidades biotecnológicas en la I+D o escalado, que ofrecen sus servicios a distintas empresas (ej.: plataforma para desarrollar levaduras que puedan ser utilizadas en distintos cultivos celulares).

Tal como se discutirá a partir de la evidencia de las empresas biofarmacéuticas argentinas, existen distintas capacidades innovativas biotecnológicas requeridas para cada segmento estratégico, así como diferentes formas de organización de la cadena de valor. Frente a nuevas oportunidades del paradigma biotecnológico, las firmas pueden buscar entrar en nuevos segmentos estratégicos con mayores barreras de entrada. A partir de las discusiones precedentes, puede plantearse que esta reconfiguración de las estrategias se encuentra condicionada por sus capacidades acumuladas en su estrategia previa, por los esfuerzos deliberados de I+D para profundizar nuevos activos complementarios necesarios en la nueva estrategia, y por una estructura de organización de red que combine fuentes internas y externas de tecnología. Luego, dependiendo de estos factores, son posibles distintas trayectorias de entrada en las que las empresas pasan de segmentos estratégicos más simples (ej.: la formulación) a más complejos (ej.: el desarrollo de un biosimilar) en forma secuencial o salteando etapas (*stage skipping*). Se trata, entonces, de trayectorias que requieren formas de organización diferentes a fin de llevar adelante procesos de aprendizaje resultantes de la interacción con otras empresas o institutos tecnológicos, en los que ciertos tipos de empresas (o grupos) tienen mayores ventajas que otras para organizar sus redes de I+D, producción y distribución.

2. Abordaje metodológico: unidad de análisis, tamaño de la muestra y dimensiones analíticas

Teniendo en cuenta que el objetivo de este estudio es analizar las estrategias, capacidades y formas de organización de las empresas biofarmacéuticas argentinas, se plantea que la unidad de análisis es la firma biotecnológica. Se adopta la definición de firma biotecnológica como aquella firma que cuenta con capacidades biotecnológicas teniendo el potencial para lanzar nuevos productos al mercado o productos existentes con nuevos procesos.

Un primer problema que surge al definir una empresa biotecnológica es que, a diferencia de los países desarrollados, en los países en desarrollo son escasos los casos de empresas que lanzan nuevos productos. Luego, la definición de empresas biotecnológicas incluye tanto a las empresas con estrategias innovativas como aquellas en las que las empresas imitan productos desarrollando algún tipo de innovación de proceso utilizando técnicas biotecnológicas, o aquellas que deben aplicar alguna técnica biotecnológica para cumplir con la fase regulatoria. Este es el caso de las actividades de analítica[2] que deben realizar las firmas locales para demostrar que la droga a lanzar localmente es similar a la original, o las filiales de ETN para su aprobación regulatoria.

Un segundo problema que surge para definir una empresa biofarmacéutica es la definición de biotecnología[3]. En este trabajo se adopta una definición que involucra un conjunto de técnicas biotecnológicas que van desde las basadas en ADN recombinante hasta los bioprocesos (ver Anexo). De esta manera, es posible captar la intensidad de las actividades basadas en la biología molecular, así como otras tecnologías que, si bien no pueden asociarse estrictamente a la moderna biotecnología, son complementarias y pueden ser, eventualmente, un primer paso necesario para la adopción de las primeras.

Un tercer problema que surge se encuentra asociado a que la innovación es un proceso sistémico y como tal su emergencia es el resultado de la interacción entre distintas empresas, universidades, hospitales y agencias regulatorias bajo la coordinación más o menos deliberada de políticas públicas. A fin de dar cuenta del carácter sistémico de la innovación biotecnológica, adoptamos una visión de cadena para analizar las actividades biotecnológicas. Esto nos permite plantear tentativamente que las actividades de descubrimiento y diseño de una nueva molécula son llevados adelante por nuevas empresas (*start-ups*) o desprendimientos (*spin-offs*) de la universidad o de otras empresas y que, como consecuencia de los altos umbrales regulatorios o de capacidades de producción, solo pueden avanzar hasta cierta etapa de la cadena, siendo las empresas farmacéuticas las que, con más frecuencia, llevan adelante las etapas "aguas abajo", integrando o subcontratando a diversos tipos de empresas para las fases clínicas (en caso de ser requeridas) o para la producción.

De allí que, tomando en cuenta las distintas actividades que involucra una cadena de valor biotecnológica, se consideren tanto las empresas que realicen actividades de I+D biotecnológica, las que realicen actividades innovativas en los procesos de producción, las que realicen localmente actividades de ensayos clínicos, o las que

2. La analítica requiere la caracterización estructural y funcional de las moléculas a partir de análisis químicos, bioquímicos y biológicos. Cuando las moléculas son más complejas requieren, no solo capacidades en cultivos celulares, sino llevar adelante análisis de glicosilación en los que se requiere, según el caso, desde equipamientos sofisticados de espectrometría de masas a capacidades biotecnológicas en bioinformática o en proteómica (Bercowitz el al., 2013).

3. Buena parte de los relevamientos internacionales han optado por dos definiciones (OECD, 2006, *Statistics Canada*, 2005): (i) una definición general o simple (*single*) según la cual la biotecnología comprende "la aplicación de la ciencia y la tecnología a organismos vivos, así como sus partes, productos y sus modelos, para modificar materiales vivos y no vivos para la producción de conocimientos, bienes y servicios"; y (ii) otra basada en una lista de técnicas biotecnológicas que permite diferenciar tres grupos según el grado de complejidad de las biotecnologías: Biotecnologías basadas en ADN; Bioquímicas-inmunológicas; y de Bioprocesamiento (ver Anexo).

lleven adelante actividades de formulación a partir de principios activos adquiridos a otras firmas y que realizan localmente actividades de control de calidad y analítica.

En ese marco, juegan un rol relevante dentro de las cadenas de valor biotecnológicas, los *start-ups* o *spin-offs* biotecnológicos que aún no han llegado a la etapa de comercialización de productos o procesos propios, y que pueden especializarse como proveedores de conocimientos tecnológicos para otras empresas biotecnológicas[4].

A partir de esta definición de empresa biotecnológica, se identificaron 60 empresas biofarmacéuticas en la Argentina en base a un padrón elaborado a partir de fuentes públicas y privadas, entrevistas a informantes clave del sector así como de estudios previos en el marco de proyectos previos en los que participaron los autores (Gutman y Lavarello, 2014; Bisang et al., 2006). A partir del padrón, se construyó una muestra de 44 empresas biofarmacéuticas con una alta representatividad de las empresas especializadas en biotecnología y las firmas farmacéuticas que se diversificaron hacia las actividades biotecnológicas.

La encuesta cuenta con una alta cobertura de empresas farmacéuticas diversificadas y empresas especializadas en biotecnología, que son las que explican la mayor parte de las exportaciones y los esfuerzos de I+D en farmabiotecnología. Las nuevas empresas biotecnológicas, que explican la mayor parte de las empresas del padrón, son las que mostraron una menor cobertura relativa (14 de 25 empresas) dada la alta volatilidad de este segmento en el que predomina una tasa elevada de entrada y salida de firmas[5]. Se trata de empresas que, si bien no pesan en la facturación limitada a ingresos de actividades de servicios tecnológicos a otras empresas, son relevantes como potencial de desarrollo del sector. A diferencia de estudios previos (Gutman y Lavarello, 2015), se incluyeron también las filiales de firmas trasnacionales que en su mayoría limitan el uso de técnicas biotecnológicas para las fases analíticas pero que, no obstante, explican la mayor parte de la facturación y las importaciones siendo un tipo de capital central para la comprensión de los condicionantes (y eventualmente del potencial) de desarrollo local del sector.

La encuesta se llevó adelante entre marzo del año 2014 y diciembre del año 2015, y reveló datos del año 2014 respecto de una estabilización del crecimiento del sector y el comienzo de maduración de proyectos de I+D iniciados en la década previa. Entre julio y diciembre de 2016, se amplió el operativo hacia un reducido conjunto de nuevas empresas biotecnológicas y filiales de empresas transnacionales que no habían sido captadas en el trabajo de campo inicial, y se supervisaron los resultados con datos de comercio y balances de las empresas inscriptas en la Inspección General de Justicia de la Ciudad de Buenos Aires.

En función del objeto y los interrogantes planteados, se consideraron dimensiones eventualmente operacionalizables en variables e indicadores que permitan captar, a partir de las empresas encuestadas, los siguientes aspectos:

4. Se trata de firmas de más difícil identificación que en un principio fueron captadas a través de entrevistas en profundidad a firmas líderes que utilizan sus servicios, o bien a través de los diversos programas públicos de subsidios e incentivos a la innovación biotecnológica.
5. Para el análisis de la taxonomía de empresas biotecnológicas ver Gutman y Lavarello (2011).

Cuadro N° 1
Tamaño de la muestra de Encuesta a Empresas Biofarmacéuticas en Argentina. Características generales de las firmas

Tipo firma	Nº firmas padrón	Nº firmas muestra	I+D anual $	Facturación total ($ millones)	Facturación biotecnología ($ Millones)	Cantidad de empleados	Ventas biotecnología como % ventas totales	Exportaciones /ventas Bio	Importaciones /ventas bio
EEB	8	7	375,9	1381,7	682,4	950	49%	53%	7%
EFD	16	12	218,2	4575,2	682,5	3007	15%	5%	8%
ETN	11	11	72,2	8235,4	3149,7	2919	38%	0%	92%
NEB	25	14	116,4	121,3	103,8	151	86%	1%	0%
Total general	60	44	782,7	14313,6	4618,4	7027	32%	9%	65%

Nota: EEB: empresa especializada en biotecnología; EFD: empresa farmacéutica; ETN filial de empresa trasnacional; NEB nueva empresa biotecnológica.
Fuente: Encuesta a empresas biotecnológicas argentinas en el sector salud, 2015. Proyecto CEUR-FONCyT "Estrategias empresariales frente a la revolución biotecnológica: el caso de la industria biofarmacéutica en Argentina".

1. Capacidades biotecnológicas que la empresa utiliza según el tipo de técnicas (ver Cuadro N° 1) y según etapas del proceso innovativo (ej.: I+D, estudios clínicos y/o otros ensayos, adaptación, desarrollo de formulación, etc…).
2. Obstáculos/ Barreras tecno-económicas que surgieron en las distintas etapas del proceso innovativo.
3. Forma organizacional a partir de la cual se resolvieron los mencionados problemas (actividades que integraron/externalizaron, tipo de vinculación, las empresas y organismos con las que se vincularon)
4. Recursos Humanos involucrados en la actividad innovativa (su peso en el total de empleados y el tipo de formación con que cuentan).
5. Resultados obtenidos del esfuerzo innovativo (innovativo/imitador, ventas de productos biotecnológicos y totales, exportaciones de productos biotecnológicos y totales).

A los fines del estudio, se buscará identificar las capacidades biotecnológicas (ítem i), las formas organizacionales (ítem iii) y las barreras a la entrada (ítem ii), y un conjunto de variables de esfuerzo tecnológico y desempeño para los distintos segmentos estratégicos identificados en la sección 1.3.

3. Empresas biofarmacéuticas en Argentina: datos generales

Un primer aspecto que conviene indagar al analizar las empresas biofarmacéuticas en un país como la Argentina es en qué medida estas empresas enfrentan desventajas *vis a vis* las grandes empresas multinacionales. Si bien la definición adoptada en este libro permite distinguir distintos tipos de firmas según sean nuevas empresas biotecnológicas especializadas o empresas que ya se encontraban en el mercado, esta clasificación no tiene en cuenta la gravitación que asume la forma de organización en grupo. Al considerar la pertenencia de las firmas a capitales extranjeros o bien a grupos nacionales que controlan sobre la base de participaciones minoritarias o mayoritarias sus filiales o subsidiarias, es posible apreciar la importancia de dichas formas de organización.

De las 44 empresas relevadas en la encuesta, 24 son firmas independientes, 9 son subsidiarias de grupos nacionales y 11 son filiales de empresas transnacionales. Los grupos dominan las exportaciones totales de biotecnología explicando la inserción internacional de Argentina en el segmento biofarmacéutico y en mucho menor medida disputando el mercado local a las empresas multinacionales.

Dicha gravitación de los grupos se expresa a partir del control de las empresas especializadas en biotecnología y las empresas farmacéuticas diversificadas. Es así que dos empresas especializadas en biotecnología subsidiarias de dos de los principales grupos farmacéuticos nacionales explican el 50% de las exportaciones biotecnológicas en Argentina. Las empresas farmacéuticas diversificadas (EFD) bajo control de grupos nacionales, si bien representan niveles de facturación considerablemente menores a la de las filiales de ETN, son las principales competidoras, mostrando que las ventajas de

Cuadro N° 2
Empresas biofarmacéuticas argentinas según tipo de capital
(N° de empresas de la muestra y millones de pesos en 2014)

	Firmas independientes			Filial o subsidiaria capital extranjero			Subsidiaria grupos nacionales		
	Nº	Ventas biotec.	Exportaciones biotec.	Nº	Ventas biotec.	Exportaciones biotec.	Nº	Ventas biotec.	Exportaciones biotec.
EEB	5	415	159,4	-	-	-	2	267,4	201,1
EFD	7	49,9	22,2	-	-	-	5	630,8	14
ETN	-	-	-	11	3.149,70	2,3	-	0	0
NEB	12	2,6	-	-	-	-	2	101,2	0,6
Total muestra	24	467,5	181,5	11	3.151,40	2,3	9	999,4	215,8

Nota: EEB: empresa especializada en biotecnología; EFD: empresa farmacéutica; ETN filial de Empresa Trasnacional; NEB nueva empresa biotecnológica
Fuente: Encuesta a empresas biotecnológicas argentinas en el sector salud, 2015. Proyecto CEUR-FONCyT "Estrategias empresariales frente a la revolución biotecnológica: el caso de la industria biofarmacéutica en Argentina".

los grupos logran compensar parcialmente las desventajas frente a los líderes mundiales en el mercado local. No obstante la importancia de los grupos nacionales, existe una franja importante de firmas independientes entre las empresas especializadas en biotecnología que muestran una alta participación en las exportaciones.

4. Barreras a la entrada frente al nuevo paradigma

Como se discutió en la sección 1 del marco conceptual, las estrategias, capacidades y estructuras organizacionales de las firmas se encuentran condicionadas por el contexto competitivo. Las barreras a la entrada que enfrentan las empresas permiten identificar cuál es su contexto competitivo. La emergencia de la biotecnología redefinió este contexto a través de nuevas barreras tecnológicas y regulatorias. Cabe luego interrogarse, frente a las nuevas oleadas de biotecnologías en el sector salud, cuáles fueron las principales barreras que se les presentaron a los distintos tipos de firmas según el origen de su capital y cuáles han sido los segmentos estratégicos a los que orientaron sus estrategias.

En el cuadro Nº 3 se presentan los distintos tipos de barreras que las empresas identificaron en la encuesta como los más relevantes para desarrollar productos biofarmacéuticos. Se busca indagar si estas barreras son diferentes según las firmas sean independientes o subsidiaras de un grupo nacional o empresa transnacional (ETN) en función de la clasificación realizada en la sección 3.

Puede apreciarse que las barreras más importantes han sido los costos y tiempos de aprobación regulatoria para el lanzamiento de una molécula al mercado. Por orden de importancia, se identificó después el acceso a insumos críticos, desde insumos de laboratorio hasta los principios activos necesarios para producir una droga. Estos resultados son consistentes con la evidencia de casos internacionales analizada en los capítulos 1 y 2 de este libro y con investigaciones previas (Bisang et al., 2006; Gutman y Lavarello, 2014).

Es de relevancia indagar si estas barreras son diferentes para empresas locales, para las filiales de grupos, o para las filiales de empresas multinacionales de acuerdo a la clasificación presentada en la sección 3. En el cuadro distinguimos entre las empresas independientes que ya cuentan con productos en el mercado y empresas de base tecnológica (EBT) que son casos de empresas recién formadas a través de programas de apoyo a la creación de este tipo de empresas por el MINCyT (ver capítulo 3).

Es posible apreciar que las empresas independientes, seguidas de las subsidiarias de grupos nacionales, son las que más identifican costos y tiempos de aprobación regulatoria como una barrera. Cumplir las condiciones de calidad, seguridad y eficacia resulta un requisito que demanda capacidades que se construyen como resultado de aprendizajes que pocas firmas pueden cumplir. Las empresas filiales de empresas transnacionales, que cuentan con dicha ventaja desarrollada en su país de origen, en donde muchas veces definen, junto a las autoridades regulatorias de sus países, los parámetros regulatorios que luego son homologados en países en desarrollo, no revelan que estas barreras sean un obstáculo para la innovación. Las empresas de base

Cuadro N° 3
Empresas biofarmacéuticas argentinas: barreras a la entrada
(en % según origen de capital)

		Barreras a la entrada por						
Origen de capital	**N° de firmas**	**Costo y tiempos regulatorios**	**Bloqueo por patentes**	**Débil propiedad intelectual**	**Formación de Recursos Humanos**	**Tamaño mercado interno (escala)**	**Financiamiento I+D**	**Acceso a insumos críticos**
Filiales de ETN	11	36,4	0	72,7	18,2	54,5	18,2	0
Subsidiarias GGNN	9	66,7	22,2	11,1	11,1	44,4	22,2	44,4
Independientes	13	69,2	7,7	0	7,7	0	15,4	46,2
EBT	11	45,5	14,3	0	0	14,3	14,3	57,1
Total muestra	44	54,5	6,8	22,7	15,9	27,3	27,3	31,8

Nota: los porcentajes de cada tipo de firma suman más de 100 porque cada tipo de firma puede enfrentar más de una barrera.
Fuente: Encuesta a empresas biotecnológicas argentinas en el sector salud, 2015. Proyecto CEUR-FONCyT "Estrategias empresariales frente a la revolución biotecnológica: el caso de la industria biofarmacéutica en Argentina".

tecnológica que aún no han llegado a la etapa de comercialización, tampoco enfrentan este tipo de barrera.

Un segundo aspecto a considerar es que la débil propiedad intelectual y los problemas de escalas de producción inconsistentes con el limitado tamaño del mercado interno no son barreras que sean relevantes para las empresas biofarmacéuticas. Solo lo son para aquellas empresas cuya ventaja deriva de sus estrategias de patentamiento y de una escala concebida a escala global. Este es el caso de las filiales de empresas multinacionales que, salvo excepciones, consideran que Argentina no es un sitio destacado para el desarrollo de drogas biotecnológicas. Es de importancia remarcar que, aún si se modificaran las resoluciones vigentes en materia de altura inventiva requerida para patentar posibilitando el uso de patente como bloqueo a competidores, las filiales de empresas multinacionales no consideran a la Argentina como un mercado para desarrollar y manufacturar nuevas moléculas.

Finalmente, las EBT son las empresas que identifican con mayor frecuencia el financiamiento de la I+D como la principal barrera para la innovación en biotecnológicos. Las barreras regulatorias no se revelan como un condicionante, dado que estas empresas difícilmente lleguen a la instancia de aprobación regulatoria. Estas empresas son las que explican su dinámica por el apoyo público a las capacidades de I+D y que, dependiendo de la dinámica futura del sector en materia de grandes usuarios que industrialicen sus desarrollos, este patrón de barreras irá evolucionando con su crecimiento.

5. Estrategias de las empresas biofarmacéuticas argentinas

Como se desprende de este análisis, no existen barreras similares para todos los tipos de empresas sino que éstas enfrentan distintas condiciones de entrada en función de sus capacidades. Dependiendo de haber alcanzado dichos umbrales, las firmas enfrentan las barreras o bien adoptan distintas estrategias con el fin de eludirlas.

En el cuadro N° 4 se indica el peso de los distintos segmentos estratégicos en las ventas y en las exportaciones. Mientras que el segmento estratégico de formuladoras y comercializadoras explican el 83% de las ventas de biotecnológicos dada la presencia en este segmento de las firmas multinacionales que importan mayormente los productos, el segmento de imitadoras creativas explica el 92% de las exportaciones de biotecnológicos. Es de destacar que en este segmento se encuentran tres firmas independientes y tres firmas subsidiarias de grupos. Mientras que las primeras se orientan tanto al mercado interno como a la exportación, las filiales de grupos tienen una mayor presencia exportadora.

En el cuadro N° 5 se presenta el tipo de segmento estratégico adoptado por las firmas frente a distintas barreras a la entrada. Puede verse que solo seis empresas adoptan una estrategia de imitación creativa. La mayor parte de las firmas (incluidas las filiales de las EMN) adoptan, en función de las barreras, estrategias de formulación, nicho o ɨ de inserción como prestadoras de servicios tecnológicos a partir de construir una plataforma de I+D.

Cuadro N° 4
Empresas biofarmacéuticas argentinas: segmentos estratégicos
(en % de ventas del año 2014 y exportaciones según origen de capital)

	Firmas independientes			Filial EMN			Subsidiaria GGNN			Total		
	Nº	Ventas biotec.	Export biotec.	Nº	Ventas biotec.	Export biotec.	Nº	Ventas biotec.	Export biotec	Nº	Ventas biotec.	Export biotec.
Formulación	7	8%	1%	11	100%	100%	5	63%	6%	23	83%	4%
Imitación creativa	3	85%	90%	0	0%	0%	3	27%	94%	6	14%	92%
Nicho	5	7%	9%	0	0%	0%	1	10%	0%	6	3%	4%
Plataforma de I+D	9	0%	0%	0	0%	0%	0	0%	0%	9	0%	0%
Total muestra en N° y millones $	24	468	182	11	3.151	2	9	999	216	44	4.618	400

Fuente: Encuesta a empresas biotecnológicas argentinas en el sector salud, 2015. Proyecto CEUR-FONCyT "Estrategias empresariales frente a la revolución biotecnológica: el caso de la industria biofarmacéutica en Argentina".

Cuadro N° 5
Barreras y segmentos estratégicos empresas biofarmacéuticas argentinas
(en % de barrera según origen segmento estratégico)

	Barreras a la entrada por							
Estrategia 2009-2014	**N° firmas**	**Costo y tiempos regulatorios**	**Bloqueo por patentes**	**Debil propiedad intelectual**	**Formación de Recursos Humanos**	**Tamaño mercado interno (escala)**	**Financiamiento I+D**	**Acceso a insumos críticos**
Formulación	23	54,2	12,5	37,5	12,5	41,7	12,5	16,7
Imitación creativa	6	40	0	0	20	0	60	60
Nicho innovador	6	66,7	0	0	0	16,7	16,7	66,7
Plataforma de I+D	9	55,6	0	11,1	33,3	11,1	55,6	33,3
Total muestra (promedio)	44	54,5	6,8	22,7	15,9	27,3	27,3	31,8

Nota: Los porcentajes de barreras por cada estrategia pueden sumar más de 100 porque cada estrategia puede enfrentar más de una barrera.
Fuente: Encuesta a empresas biotecnológicas argentinas en el sector salud, 2015. Proyecto CEUR-FONCyT "Estrategias empresariales frente a la revolución biotecnológica: el caso de la industria biofarmacéutica en Argentina".

Es posible apreciar que cerca del 70% de las empresas que adoptan una estrategia nicho innovativo revelan como una de las principales barreras para la innovación las condiciones regulatorias y el acceso a insumos críticos, hecho que podría explicar su inserción a partir de desarrollos de test de diagnóstico y diagnósticos in vitro que cuentan con requisitos regulatorios menos exigentes que aquellos requeridos para el lanzamiento de una droga terapéutica. En contraste, existen menos empresas en el segmento de terapéuticos que por sus capacidades y aprendizajes regulatorios que consideran a las condiciones regulatorias como barreras relevantes. Esto parecería indicar que la adopción de una estrategia de imitador creativo requiere haber generado umbrales en capacidades regulatorias por arriba del promedio.

6. Capacidades biotecnológicas: configuración de la base de conocimientos

La posibilidad de las empresas de adoptar un segmento estratégico u otro se encuentra asociada, en última instancia, a las capacidades biotecnológicas con las que cuenten. En la medida en que las firmas hayan alcanzado los umbrales tecnológicos necesarios para llevar adelante una estrategia, podrán adoptar un segmento estratégico más exigente.

En el cuadro N° 6 se presentan las capacidades biotecnológicas de las firmas en distintos segmentos estratégicos[6]. En este cuadro puede apreciarse que la mayor parte de las empresas biotecnológicas argentinas cuentan con capacidades en técnicas ADN recombinantes para el análisis y la modificación de material genético y para la modificación de su expresión en proteínas. Aspecto que evidencia que las empresas han logrado alcanzar el umbral mínimo de conocimientos científicos para identificar y desarrollar blancos y moléculas terapéuticas existentes o nuevas.

En contraste, se evidencian menores capacidades complementarias en tecnologías de bioproceso y en desarrollo de cultivos celulares, así como en tecnologías convergentes con las biotecnologías, como es el caso de las tecnologías de información y las nanotecnologías.

El análisis de los distintos segmentos estratégicos elegidos por las firmas nos permite identificar otros patrones de base de conocimientos de acuerdo a la estrategia de las firmas. Puede apreciarse que las empresas que adoptan una estrategia de imitación creativa no solo cuentan con capacidades en técnicas ADN recombinante y proteínas sino también en cultivos celulares y bioprocesos. Esto indica que este segmento estratégico cuenta con capacidades para secuenciar una molécula y su proteína, y también son aptas para desarrollar los bancos celulares a partir de nuevos clones y producirlos a escala comercial.

En contraste, las empresas que se orientan a desarrollar plataformas de servicios I+D se han especializado en biotecnologías de ADN recombinantes y técnicas bioinformáticas con capacidad para identificar blancos y moléculas a partir de métodos

6. Las firmas presentan capacidades en distintas técnicas biotecnológicas que fueron clasificadas en 7 tipos en base a estudios previos e informantes clave (ver Anexo).

Cuadro N° 6
Base de conocimientos de las empresas biofarmacéuticas argentinas
(en % de capacidad según origen segmento estratégico)

	Capacidades biotecnológicas							
Segmento estratégico	**N°**	**ADNr**	**Proteínas**	**Cultivos celulares**	**Bioproceso**	**Organismos subcelulares**	**Bioinformática**	**Nano biotec.**
Formulación	23	43,5	91,3	13	21,7	0	4,3	26,1
Imitación creativa	6	83,3	100	100	83,3	33,3	33,3	33,3
Nicho	6	50	16,7	50	66,7	33,3	16,7	16,7
Plataforma de I+D	9	88,9	55,6	44,4	55,6	11,1	55,6	33,3
Total muestra (promedio)	44	59,1	75	36,4	43,2	11,4	20,5	27,3

Nota: Los porcentajes de capacidades biotecnológicas pueden sumar más de 100 porque cada estrategia puede contar con más de una capacidad biotecnológica.
Fuente: Encuesta a empresas biotecnológicas argentinas en el sector salud, 2015. Proyecto CEUR-FONCyT "Estrategias empresariales frente a la revolución biotecnológica: el caso de la industria biofarmacéutica en Argentina".

de exploración de grandes flujos de información genética (*High troughput screening*), servicios que proveen a otras empresas que buscan ampliar su *pipeline*.

Cabe interrogase si estas estrategias se encuentran asociadas a distintas configuraciones entre distintas biotecnologías complementarias. Comenzamos por identificar la existencia de complementariedades entre las distintas biotecnologías a partir de las bases de conocimiento del conjunto de firmas. En el cuadro Nº 7 se presenta la matriz de correlación entre las distintas capacidades biotecnológicas.

Cuadro N° 7
Matriz de correlaciones entre las técnicas biotecnológicas (1)

	ADNr	Proteínas	Cultivos celulares	Bioproceso	Organismos subcelulares	Bio-informática
ADNr	1.000					
Proteínas	0.078	1.000				
Cultivos celulares	0.132	-0.227	1.000			
Bioproceso	0.227	0.196	0.577	1.000		
Organismos subcelulares	0.317	-0.526	0.527	0.350	1.000	
Bio-informática	0.913	-0.164	0.383	0.157	0.350	1.000

(1) Como las variables originales son binarias (toman un valor uno si la empresa posee capacidades en la técnica en cuestión y un valor cero en caso contario) se trabaja con la matriz de correlaciones tetracórica.
Fuente: Encuesta a empresas biotecnológicas argentinas en el sector salud, 2015. Proyecto CEUR-FONCyT "Estrategias empresariales frente a la revolución biotecnológica: el caso de la industria biofarmacéutica en Argentina".

Como puede inferirse de la matriz de correlaciones, existiría, por un lado, una complementariedad entre las técnicas ADN recombinante y las de bioinformática y, por el otro, entre técnicas de cultivos celulares, bioprocesos y técnicas en organismos subcelulares. La nano-biotecnología fue omitida de la matriz dada su baja correlación. Las técnicas de proteínas no mostraron una correlación significativa con otras biotecnologías.

Luego sería posible identificar distintas configuraciones de técnicas biotecnológicas estimando los componentes principales que explican la variabilidad conjunta[7]. Puede apreciarse que hay tres componentes principales. El primero,

7. El análisis de componentes principales permite resumir la información brindada por un conjunto de variables a través de su agrupamiento en un número de componentes (menor al número de variables originales) a partir de la correlación existente entre las variables. Cada componente identificado es una combinación lineal de las variables originales. De esta manera, además de reducir la dimensión de los datos, los componentes brindan información sobre la estructura subyacente entre las variables originales.

explicado por las técnicas ADN recombinante y las de bioinformática, más orientado hacia actividades de descubrimiento de blancos terapéuticos y moléculas con potencial terapéutico propio de las actividades de I+D; el segundo, explicado por las técnicas de cultivo celular y de bioprocesos que está más orientado al escalado y manufactura; y el tercero, explicado por biotecnologías de análisis y modificación de proteínas.

Cuadro N° 8
Base de conocimiento biotecnológico: componentes principales

Variable	Comp1	Comp2	Comp3	Varianza de la variable no explicada
ADNr	0.722	-0.019	0.104	0.018
Proteínas	0.052	0.142	0.790	0.076
Cultivos celulares	-0.010	0.600	-0.204	0.215
Bioproceso	-0.023	0.727	0.230	0.235
Organismos subcelulares	0.105	0.302	-0.514	0.227
Bioinformática	0.681	-0.004	-0.086	0.065

Nota: Número de componentes a partir de la regla de Kaiser-Guttman. Rotación por método varimax.
Fuente: Encuesta a empresas biotecnológicas argentinas en el sector salud, 2015. Proyecto CEUR-FONCyT "Estrategias empresariales frente a la revolución biotecnológica: el caso de la industria biofarmacéutica en Argentina".

A partir de estos tres componentes principales, indagamos cuáles son los que predominan en cada segmento estratégico permitiéndonos identificar las configuraciones de las bases de conocimiento biotecnológicas. Para ello estimamos la intensidad promedio en relación a la media que se fija en el valor igual a 0. A fin de hacer una mejor caracterización distinguimos entre las empresas farmacéuticas formuladoras de síntesis química que si bien aún no formulan grandes moléculas, utilizan alguna técnica biotecnológica de las formuladoras de biológicos[8].

El segmento estratégico de firmas imitadoras creativas explota primordialmente las complementariedades entre el desarrollo de cultivos celulares y las tecnologías de bioprocesos, aunque su base de conocimientos es más amplia incluyendo también complementariedades con las técnicas de ADN recombinante y la bioinformática, así como las tecnologías de proteínas.

Por su parte, el segmento estratégico de plataforma de I+D aprovecha las complementariedades entre las técnicas ADN recombinante y la bioinformática. El segmento de innovaciones de nicho también explota las complementariedades entre

8. Distinguir las formuladoras de síntesis química es relevante dada la creciente convergencia entre la síntesis química y las técnicas biotecnológicas.

las tecnologías de cultivos celulares y de bioprocesos. Las formuladoras de biológicos se especializan en proteínas y las formuladoras de síntesis química no cuentan con una especialización definida.

Cuadro N° 9
Configuraciones de actividades biotecnológicas por segmento estratégico (1)
(Intensidad de configuraciones de técnicas biotecnológicas. Promedio total=0)

	ADN y bioinformática	**Cultivo celular y bioproceso**	**Análisis y modificación de proteínas**
Formuladora biotecnológicos	-0.241	-0.239	0.200
Formuladora sint. química	-0.138	-0.547	0.083
Imitadora creativa	0.280	0.800	0.163
Nicho	-0.104	0.226	-0.596
Plataforma de servicios	0.441	0.098	-0.158
Promedio	0.000	0.000	0.000

(1) El análisis de componentes principales no solo permite reducir la dimensión, sino que además permite obtener una medida o puntuación (de cada uno de los componentes para cada empresa de la muestra). A través de estas medidas puede calcularse la intensidad de cada componente para cada empresa.
Fuente: Encuesta a empresas biotecnológicas argentinas en el sector salud, 2015. Proyecto CEUR-FONCyT "Estrategias empresariales frente a la revolución biotecnológica: el caso de la industria biofarmacéutica en Argentina".

En resumen, la industria farmacéutica argentina cuenta con los umbrales mínimos de conocimiento en moderna biotecnología. Hay un claro sesgo hacia los conocimientos en ADN recombinante y técnicas de proteínas. Sin embargo, existe un núcleo de empresas con capacidades de proceso como resultado de una trayectoria previa de aprendizajes en la producción de biológicos, tal como será analizado en el capítulo 5. Esas empresas son las que han logrado ampliar su base de conocimiento hacia las distintas técnicas biotecnológicas. En este sentido, las firmas que se orientan al segmento estratégico de imitación creativa son las que cuentan con una base de conocimientos más variada y coherente dado su mejor aprovechamiento de las complementariedades entre técnicas biotecnológicas. Con una base de conocimientos más especializada, el resto de las empresas optan por segmentos de formulación de nicho o de servicios tecnológicos. En particular, esto se evidencia en el segmento estratégico de la plataforma de servicios cuyas firmas explotan las complementariedades de conocimiento de ADN recombinante y bioinformática.

7. Capacidades en la cadena de valor biotecnológica

Como se discutió en el marco conceptual de este capítulo, las actividades biotecnológicas se organizan a lo largo de una cadena de I+D y producción. Cada una de las etapas de esta cadena requiere capacidades biotecnológicas. Es así que dependiendo de su estrategia, las empresas contarán con actividades biotecnológicas en todas las etapas o focalizadas en una de ellas. En el cuadro N° 10 puede apreciarse la distribución de las capacidades biotecnológicas a lo largo de la cadena de valor.

Las estrategias de imitación creativa integran capacidades de I+D así como de analítica y manufactura. Por su parte, como es de esperarse, la estrategia de plataforma se especializa en capacidades de investigación y desarrollo. En la estrategia de nicho tiene mayor importancia la investigación y desarrollo, la clínica y, en cierta medida, la manufactura. Finalmente, el segmento estratégico de formulación solo requiere técnicas biotecnológicas en las actividades de analítica y control de calidad que sean requeridas para la aprobación de los productos. Paradojalmente, no requieren capacidades biotecnológicas en la etapa de formulación. Como veremos en la sección 9, las empresas de este segmento recurren a proveedores externos de tecnología para su actividad principal.

Cuadro N° 10
Capacidades biotecnológicas en la cadena de valor
(en % de capacidad según segmento estratégico)

Segmento estratégico	N° empresas	I+D	Clínica	Analítica y calidad	Manufactura	Formulación
Formulación	23	22	43,5	91,3	34,8	17,4
Imitación creativa	6	83	33	100	100	50
Nicho	6	100	83,3	50	66,7	16,7
Plataforma de I+D	9	100	55,6	11,1	22,2	11,1
Total muestra	44	56,8	50	70,5	45,5	20,5

Fuente: Encuesta a empresas biotecnológicas argentinas en el sector salud, 2015. Proyecto CEUR-FONCyT "Estrategias empresariales frente a la revolución biotecnológica: el caso de la industria biofarmacéutica en Argentina".

De la misma manera en que analizamos la complementariedad entre distintos conocimientos biotecnológicos, es posible identificar las complementariedades entre las capacidades tecnológicas de distintas etapas de la cadena. La matriz de correlaciones entre las capacidades biotecnológicas en la cadena nos permite inferir que existe

complementariedad entre la etapa de manufactura y las etapas de análisis clínicos y estudios analíticos. También se evidencia una correlación entre la manufactura y la formulación.

Cuadro N° 11
Matriz de correlaciones entre actividades en la cadena de valor (1)

	ID	Clínica	Calidad	Manufactura	Formulación
ID	1				
Clínica	0.222	1.000			
Calidad	-0.607	-0.061	1.000		
Manufactura	0.294	0.396	0.520	1.000	
Formulación	0.347	0.094	0.371	0.568	1.000

(1) Como las variables originales son binarias (toman un valor uno si la empresa posee capacidades en la técnica en cuestión y un valor cero en caso contario) se trabaja con la matriz de correlaciones tetracórica.
Fuente: Encuesta a empresas biotecnológicas argentinas en el sector salud, 2015. Proyecto CEUR-FONCyT "Estrategias empresariales frente a la revolución biotecnológica: el caso de la industria biofarmacéutica en Argentina".

El análisis de componente principal indica que existen tres tipos de configuraciones de actividades biotecnológicas en la cadena. Una configuración en la que la firma cuenta con capacidades en analítica, manufactura y formulación, otra donde se especializan en la etapa de investigación y desarrollo, y finalmente una tercera focalizada en la clínica.

Cuadro N° 12
Base de conocimiento biotecnológica: componentes principales

Variable	Comp1	Comp2	Comp3	No explicado
ID	0.289	0.728	0.021	0.020
Clínica	-0.032	0.023	0.927	0.044
Calidad	0.341	-0.671	-0.023	0.001
Manufactura	0.561	-0.095	0.313	0.134
Formulación	0.696	0.104	-0.207	0.145

Nota: Número de componentes a partir de la regla de Kaiser-Guttman. Rotación por método varimax.
Fuente: Encuesta a empresas biotecnológicas argentinas en el sector salud, 2015. Proyecto CEUR-FONCyT "Estrategias empresariales frente a la revolución biotecnológica: el caso de la industria biofarmacéutica en Argentina".

En el cuadro N° 13 se puede apreciar en qué actividades de la cadena de valor las firmas insertas en distintos segmentos estratégicos aprovechan las complementariedades entre distintas biotecnologías. Como en el análisis de la sección previa, se puede ver la intensidad con que cada tipo de estrategia internaliza la biotecnología en distintas combinaciones de actividades.

Cuadro N° 13
Actividades biotecnológicas en la cadena por segmento estratégico
(Intensidad de actividades complementarias en la cadena. Promedio total=0)

	Manufactura, formulación y analítica	**I+D**	**Clínica**
Formuladora biotecnológicos	0.007	-0.447	-0.021
Formuladora síntesis química	-0.530	-0.183	-0.383
Imitadora creativa	0.695	-0.030	-0.046
Nicho	0.137	0.435	0.396
Plataforma de servicios	-0.275	0.726	0.020
Promedio	0.000	0.000	0.000

Fuente: Encuesta a empresas biotecnológicas argentinas en el sector salud, 2015. Proyecto CEUR-FONCyT "Estrategias empresariales frente a la revolución biotecnológica: el caso de la industria biofarmacéutica en Argentina".

El segmento estratégico de la imitación creativa, orientado a la producción de biosimilares, parece especializar sus capacidades biotecnológicas en las etapas de manufactura, analítica y formulación. En contraste, la estrategia de formulación biológica muestra una débil capacidad para explotar estas capacidades complementarias a partir de la biotecnología. Las empresas orientadas a las plataformas de servicios, como era de esperarse, se especializan en investigación y desarrollo. Llama la atención que la estrategia de nicho sea la que explota las complementariedades en toda la cadena, aunque con mayor foco en investigación y desarrollo.

Puede inferirse de este análisis que no solo las empresas muestran una diversificación tecnológica mayor que su diversificación productiva en el sentido remarcado por la literatura (Patel y Pavitt, 1995), sino también que cuentan con capacidades biotecnológicas en la cadena de valor en actividades que no integran como principales. Esta constatación, que se explica por la externalización de algunas (o varias) de las actividades de la cadena de valor requiere que las firmas cuenten con capacidades para asimilar y organizar las actividades realizadas por otras empresas y, eventualmente, integrarlas en una fase posterior de su sendero de aprendizaje.

8. Externalización de actividades biotecnológicas: inserción en redes y cadenas

Tal como discutimos en la sección 1 del marco conceptual, en el marco de la difusión de nuevos paradigmas tecnológicos, las firmas adoptan una forma de organización en red que les permite hacer frente a una base de conocimientos altamente compleja que requiere capacidades tecnológicas complementarias pero diferentes a lo largo de la cadena de valor. Analizaremos en esta sección cuáles son las actividades de la cadena de valor que las empresas externalizan a partir de contratos con otras empresas y/o institutos tecnológicos de universidades y centros de CyT. En promedio, las actividades que más se externalizan son las de clínica, seguidas por las de I+D y la analítica. Esto muestra la importancia de la existencia de una infraestructura de investigación y desarrollo en dichas etapas.

Cuando se analizan distintos segmentos estratégicos, puede apreciarse que los patrones de externalización difieren entre segmentos. En el caso de las empresas imitadoras creativas, las actividades de manufactura y escalado se realizan internamente sin recurrir a proveedores externos. Ahora bien, estas empresas recurren a fuentes externas para las actividades de investigación y desarrollo, clínica, analítica y formulación. Aun cuando muchas de ellas cuentan con capacidades tecnológicas en las mencionadas actividades, recurren a organizaciones de investigación por contrato (CRO) para complementar sus fuentes internas de conocimiento y eventualmente llevar adelante procesos de aprendizaje en estas actividades.

También es de relevancia el hecho de que las empresas formuladoras recurran a contratos para el 60% de los casos para aquello que define su capacidad central. Esto muestra que la capacidad organizacional de este segmento estratégico está más asociada a la gestión del negocio que al desarrollo o la producción.

Como puede apreciarse en el cuadro N° 15, son pocas las empresas que se encuentran totalmente integradas y que no recurren a proveedores. Es interesante analizar en qué proporción las empresas, al externalizar sus actividades biotecnológicas, lo hacen en redes de alcance nacional o en redes internacionales. No existen en la muestra empresas que solo externalicen en redes internacionales. Las empresas farmacéuticas argentinas recurren principalmente a redes que combinan socios nacionales e internacionales. En segundo término, el 31% de las empresas se articulan solo con proveedores nacionales.

Un análisis por segmento estratégico indica que son las empresas de imitación creativa la que más se insertan en redes de contratistas nacionales e internacionales. Por su parte, las estrategias de nicho presentan un mayor balance entre redes nacionales e internacionales. Es de destacar que las plataformas de investigación y desarrollo son las más integradas. Esto se explica porque su foco de actividades biotecnológicas es muy especializado.

Cuadro N° 14
Externalización de actividades biotecnológicas de la cadena de valor
(% de firmas que externalizan cada etapa por segmento estratégico)

Estrategia	I+D	Clínica	Analítica	Escalado	Manufactura	Formulación	Patentamiento	Comercialización
Formulación	56,5	73,9	69,6	43,5	34,8	60,9	17,4	13
Imitación creativa	66,7	50	50	0	0	50	0	0
Nicho	50	66,7	50	50	33,3	16,7	0	16,7
Plataforma de I+D	44,4	33,3	11,1	22,2	11,1	11,1	0	0
Total muestra	54,5	61,4	52,3	34,1	25	43,2	9,1	9,1

Nota: Los porcentajes de actividades suman más de 100 porque cada estrategia puede integrar más de una actividad de la cadena de valor.
Fuente: Encuesta a empresas biotecnológicas argentinas en el sector salud, 2015. Proyecto CEUR-FONCyT "Estrategias empresariales frente a la revolución biotecnológica: el caso de la industria biofarmacéutica en Argentina".

Cuadro N° 15
Externalización de actividades biotecnológicas: redes nacionales e internacionales
(% de firmas que externalizan cada etapa por segmento estratégico)

Segmento estratégico	Integrado		Red nacional		Red nacional / internacional		Total
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Formulación	2	8,7	8	34,8	13	56,5	23
Imitación creativa	1	16,7	1	16,7	4	66,7	6
Nicho		0	3	50	3	50	6
Plataforma de I+D	4	44,4	2	22,2	3	33,3	9
Total muestra	7	15,9	14	31,8	23	52,3	44

Fuente: Encuesta a empresas biotecnológicas argentinas en el sector salud, 2015. Proyecto CEUR-FONCyT "Estrategias empresariales frente a la revolución biotecnológica: el caso de la industria biofarmacéutica en Argentina".

Al indagar el tipo de capital que recurre a formas de organización en red nacional o también internacional, es posible apreciar que las subsidiarias de grandes grupos nacionales son las que más propensión tienen a asociarse con socios nacionales e internacionales. Las filiales de empresas multinacionales muestran un patrón similar. Esto indicaría que es la organización en grupo, ya sea este nacional o extranjero, la que les permite a las firmas aprovechar las ventajas de la organización. Las empresas independientes son las que deben recurrir en mayor proporción a esquemas integrados o redes nacionales.

Cuadro N° 16
Redes nacionales e internacionales por origen de capital
(Modalidad de organización como % de cada tipo de capital)

Forma organizacional	Independiente	Filial EMN	Subsidiaria GGNN	Total general
Integrado	26,1	7,1	0	15,9
Red nacional	39,1	28,6	14,3	34,1
Red nacional / internacional	39,1	64,3	85,7	50
Total muestra	100	100	100	100

Fuente: Encuesta a empresas biotecnológicas argentinas en el sector salud, 2015. Proyecto CEUR-FONCyT "Estrategias empresariales frente a la revolución biotecnológica: el caso de la industria biofarmacéutica en Argentina".

En resumen, la forma de organización en red predomina entre las empresas biofarmacéuticas argentinas. Prevalecen las redes en las que coexisten socios nacionales e internacionales. Las que apuestan a una estrategia de imitación creativa con la producción de biosimilares son las que evidencian un mayor uso de esta modalidad de organización integrando el escalado y la manufactura de principios activos y externalizando parcialmente el resto de las actividades.

9. Aprendizajes por interacción a partir de la organización en red

En línea con la teoría evolucionista de la firma, la organización red posibilita a las firmas llevar adelante procesos de aprendizajes por interacción complementando las fuentes internas de aprendizaje y de I+D. En la encuesta se indagó sobre cuál es el tipo de actividad en el que la interacción posibilitó procesos de aprendizaje.

Como puede apreciarse en el cuadro Nº 17, los aprendizajes por interacción fueron de mayor importancia en las actividades regulatorias y clínicas que en las etapas de I+D o manufactura, lo cual resulta consistente con la importancia de los umbrales regulatorios que las empresas deben alcanzar para insertarse en el mercado biotecnológico, y en particular en el de biosimilares.

Cuadro N° 17
Empresas biofarmacéuticas en Argentina: aprendizajes por interacción
(Modalidad de organización como % de cada segmento estratégico)

	Aprendizaje por interacción en					otros
	Nulo	I+D	Regulatorio/ clínico	Manufactura	Comerciales	
Imitación creativa	0	16,7	33,3	16,7	0	33,3
Nicho	16,7	66,7	16,7	16,7	0	16,7
Plataforma de I+D	0	11,1	33,3	22,2	0	11,1
Total muestra	6,8	18,2	36,4	15,9	9,1	25

Fuente: Encuesta a empresas biotecnológicas argentinas en el sector salud, 2015. Proyecto CEUR-FONCyT "Estrategias empresariales frente a la revolución biotecnológica: el caso de la industria biofarmacéutica en Argentina".

Es el segmento estratégico de formulación el que parece haber aprovechado en mayor medida la interacción para realizar aprendizajes en materia regulatoria, seguidos de las empresas que ya están insertas en el segmento de biosimilares y aquellas que (por el momento) se limitan a una estrategia de plataforma de servicios de I+D. Por su parte las estrategias de nicho priorizan los aprendizajes en I+D.

Es de relevancia indagar qué tipo de forma organizacional contribuyó en mayor medida al aprendizaje y en qué tipo de aprendizaje se focalizó cada tipo

de organización. Cabe destacar que la inserción en redes nacionales permitió aprendizajes por interacción en mayor proporción en el caso de firmas integradas. En casi la totalidad de las actividades, los aprendizajes por interacción fueron mayores cuando la firma se insertó en redes de socios nacionales que cuando combinó las fuentes locales con socios internacionales. Este resultado se evidencia en los aprendizajes tecnológicos, regulatorios y de manufactura. El mismo puede explicarse ya sea porque los aprendizajes se generan predominantemente en el espacio nacional al entrar en juego las ventajas del Sistema Nacional de Innovación, o por el hecho de que las vinculaciones con socios extranjeros involucran relaciones más subordinadas generando menores oportunidades de aprendizaje.

Cuadro N° 18
Empresas biofarmacéuticas en Argentina: aprendizajes por interacción
(Modalidad de organización como % de forma organizacional)

	Aprendizaje por interacción en					otros
	Nulo	**I+D**	**Regulatorio/ clínico**	**Manufactura**	**Comerciales**	
Integrado	0	0	14,3	14,3	0	28,6
Red nacional	6,7	26,7	46,7	20	0	26,7
Red nacional / internacional	9,1	18,2	36,4	13,6	18,2	22,7
Total muestra	6,8	18,2	36,4	15,9	9,1	25

Fuente: Encuesta a empresas biotecnológicas argentinas en el sector salud, 2015. Proyecto CEUR-FONCyT "Estrategias empresariales frente a la revolución biotecnológica: el caso de la industria biofarmacéutica en Argentina".

10. Estrategias, capacidades biotecnológicas y formas de organización: hacia una taxonomía de segmentos estratégicos de la industria biofarmacéutica argentina

A esta altura del análisis de los resultados de la encuesta a las firmas biofarmacéuticas argentinas, es posible presentar un esquema de las distintas configuraciones de capacidades biotecnológicas, formas de organización de la cadena de valor y tipo de capital que predominan en cada segmento estratégico.

Es posible apreciar que el segmento estratégico de imitación creativa, en el cual coexisten empresas independientes y subsidiarias de grupos nacionales, es el único en el que las barreras regulatorias ya no son el principal límite para la inserción en el mercado de biotecnológicos dado que ya han alcanzado un umbral en capacidades analíticas y de clínica como para llevar adelante desarrollos imitativos en ese espacio estratégico. Esto en gran parte asociado a aprendizajes por interacción en el marco de redes nacionales e internacionales.

Cuadro N° 19
Taxonomía de segmentos estratégicos

Segmento estratégico	Tipo de capital	Barrera a la movilidad	Capacidades en la cadena (Áreas de conocimiento biotecnológico)	Organización de la cadena de valor	Aprendizaje en la red
Formulación	Independientes, Filial EMN	Umbral de escala y propiedad intelectual	Analítica y control de calidad	Red nacional e internacional	Aprendizaje regulatorio/ clínica
Imitación creativa (biosimilares)	Subsidiarias GGNN, independientes	Umbral financiamiento I+D, Acceso Insumo Crítico	Analítica y manufactura (ADN, cultivos celulares y bioproceso)	Red nacional e internacional	Aprendizaje regulatorio/ clínica
Nicho (test diagnóstico, DIV)	Independientes	Umbral regulatorio	I+D, analítica, manufactura y formulación (cultivo celular y bioproceso)	Red nacional	Aprendizaje en I+D
Plataforma de I+D	Independientes	Umbral financiamiento I+D y umbral regulatorio	I+D (ADN recombinante y bioinformática)	Integrada	Aprendizaje en regulatorio/clínica

Fuente: Encuesta a empresas biotecnológicas argentinas en el sector salud, 2015. Proyecto CEUR-FONCyT "Estrategias empresariales frente a la revolución biotecnológica: el caso de la industria biofarmacéutica en Argentina".

Por su parte, el segmento estratégico de formulación, en los que predominan filiales de empresas multinacionales o farmacéuticas nacionales, encuentra en la escala el principal límite para generar capacidades innovativas locales. De allí que focalizan sus actividades fundamentalmente en la analítica y control de calidad.

Es de interés notar que en los dos segmentos estratégicos restantes, el de nicho innovador y plataforma de I+D, las barreras regulatorias son relevantes y ello explica la dificultad de avanzar hacia el segmento de imitación creativa. A diferencia de los casos previos, en éstos sus capacidades biotecnológicas se han orientado más hacia la I+D con un mayor peso de conocimientos en técnicas de ADN recombinante y bioinformática en el caso de las plataformas de servicios, y mayor peso de los conocimientos en bioproceso y cultivos celulares en las estrategias de nicho innovador. Su carácter de capital independiente limita la posibilidad de inserción en redes internacionales, acotando sus interacciones a redes locales en el caso de nicho y predominando la integración vertical en el caso de las plataformas.

Cabe indagar qué trayectorias posibles se abren a partir de estos segmentos estratégicos, evaluando cuál es el esfuerzo tecnológico y la configuración de la base de conocimientos requeridos para avanzar en un proceso de *upgrading*.

11. Trayectorias estratégicas de las firmas: requisitos de capacidades tecnológicas

A partir de las capacidades y formas de organización propias de cada segmento estratégico adoptado en el período 2007-2015, las firmas tienen la opción de avanzar en el futuro hacia un nuevo segmento estratégico buscando superar las barreras que las limitan. En la encuesta se consultó a las empresas sobre cuál es el tipo de producto al que orientarán su estrategia en los cinco años siguientes al relevamiento. A partir de la sistematización de dichas respuestas fue posible identificar distintos tipos de trayectoria posibles y discutir su viabilidad en función del esfuerzo tecnológico y el cambio en la configuración de la base de conocimiento requerido para alcanzar el segmento estratégico al que se aspira.

En el cuadro Nº 20 se presentan las trayectorias estratégicas planeadas por las 44 firmas de la muestra. En la diagonal principal se encuentran las firmas que pretenden mantener su estrategia en el período 2015-2020, representando la mayor parte de las firmas de la muestra. Es de destacar que entre ellas existe una empresa que ya en el período bajo estudio logró insertarse como proveedora de drogas de segunda generación superando las altas barreras regulatorias. Esta empresa adoptó una estrategia de entrada directa salteando etapas sin haber producido moléculas de primera generación. Cabe interrogarse si esta estrategia es replicable en el futuro.

A pesar de la mayor importancia de las empresas que buscan mantener la estrategia en el futuro, es alta la proporción de empresas que busca cambiar de estrategia. Cerca de un tercio de las firmas preveían un cambio de segmento estratégico lo cual evidencia que la industria biofarmacéutica argentina en el período 2007-2015 atravesaba mutaciones profundas asociadas a la difusión de las biotecnologías.

Pueden identificarse distintas trayectorias posibles de empresas que cambian de segmento estratégico. Por un lado, existen empresas que adoptan una "trayectoria secuencial" de entrada (señaladas con negrita en el cuadro). Existen dos empresas que producen ingredientes farmacéuticos activos (API) de biosimilares de primera generación que han alcanzado un umbral mínimo de experiencia en la producción de principios activos y que se orientan a desarrollar y manufacturar biosimilares de segunda generación. Por su parte, existen empresas que parten de estrategias de nicho innovador o plataforma de servicios de I+D para avanzar hacia la producción de biosimilares de primera generación.

Por otro lado, existen empresas que, estando posicionadas en segmentos estratégicos de formulación, buscan orientar su estrategia en esa dirección a partir de una trayectoria directa salteando etapas (*stage skipping*); estas son las que se encuentran en el recuadro sombreado. Se encuentran entre ellas tres empresas que, partiendo de una estrategia de formulación de biológicos/biotecnológicos, buscarían desarrollar biosimilares de segunda generación, y otra que avanza hacia primera generación de biotecnológicos. También existen dos empresas que partiendo de capacidades de formulación de síntesis química pretenden ingresar al segmento de biosimilares.

Cuadro N° 20
Matriz de trayectorias estratégicas de las firmas
(Nº de firmas)

Industria biofarmacéutica: firmas según trayectoria innovativa (en %) Estrategia para 2015-2020							
Estrategia 2007-2014	**Formulación química**	**Formulación biológica**	**Biosimilar 1ª (IC1)**	**Biosimilar 2ª (IC2)**	**Nicho innovativo**	**Plataforma I+D**	**Total**
Formulación quím.	3		1	1			5
Formulación biol.		14	1	3			18
Biosimilar 1ª (IC1)			3	**2**			5
Biosimilar 2ª (IC2)				1			1
Nicho innovativo			**1**		5		6
Plataforma I+D			**1**		2	6	9
Total muestra	3	14	7	7	7	6	44

Fuente: Encuesta a empresas biotecnológicas argentinas en el sector salud, 2015. Proyecto CEUR-FONCyT "Estrategias empresariales frente a la revolución biotecnológica: el caso de la industria biofarmacéutica en Argentina".

La viabilidad de estas trayectorias depende, por un lado, de los esfuerzos de I+D y, por el otro, de la configuración de capacidades tecnológicas de las firmas.

El análisis del cuadro Nº 21 permite inferir que las empresas que optan por una estrategia secuencial hacia biosimilares de segunda generación tienen elevados ratios entre I+D y ventas. El esfuerzo de I+D es superior a las ventas cuando las empresas aún se encuentran en la etapa de investigación y desarrollo sin comercializar (o no comercializando totalmente) los productos desarrollados. En el caso de la empresa que produce biosimilares de segunda generación, este ratio es significativamente alto dado que en el año 2014 había comercializado marginalmente el producto, situaciones que solo resultaron posibles en la medida en que estas empresas pertenecen a grupos y/o tuvieron acceso a subsidios en el marco de los programas de subsidio a la I+D del Ministerio de Ciencia Tecnología e Innovación (ver capítulo 3 de Políticas en Argentina).

En contraste, las empresas que parten de la formulación de síntesis química difícilmente logren su transición hacia el segmento de biotecnológicos de segunda generación dado su nulo esfuerzo en investigación y desarrollo. Solo resulta viable pensar la trayectoria de entrada directa salteando etapas cuando se parte de la experiencia en la formulación de biológicos en la medida en que las firmas ya cuentan con capacidades complementarias en biotecnología.

Puede inferirse de este análisis que la trayectoria secuencial es la que aumenta las posibilidades de entrada en el segmento estratégico de biosimilares de segunda generación. Cabe interrogarse si las trayectorias que buscan saltar etapas son viables, e identificar cuál es el tipo de capacidades complementarias con el que las firmas deben contar para ello. En particular si se trata de contar con capacidades biotecnológicas en técnicas basadas en ADN "aguas arriba" o si se requiere también adquirir experiencia "aguas abajo" en bioprocesos.

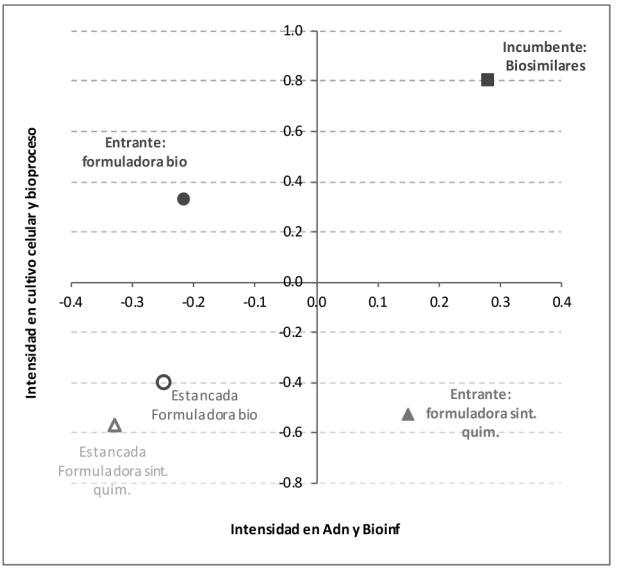
A fin de responder este interrogante, en el gráfico Nº 1 se presenta un mapa de capacidades biotecnológicas requeridas para seguir las trayectorias que buscan saltar etapas a partir de la formulación. En el eje vertical se mide la intensidad en capacidades de biotecnologías de cultivo celular y de bioproceso que resultan ser uno de los dos conjuntos de tecnologías complementarias requeridas para superar las barreras de experiencia en bioproceso y así la empresa logre insertarse como imitadora creativa. El eje horizontal mide la intensidad de las biotecnologías complementarias basadas en ADN y bioinformática necesarias para superar las barreras de conocimiento. Como puede apreciarse en el gráfico, para insertarse en el segmento estratégico de biosimilares se requiere una alta intensidad de ambos conjuntos de tecnologías complementarias.

Cuadro N° 21
Matriz de esfuerzos de I+D de distintas trayectorias estratégicas
(I+D biotecnológico / ventas totales en %)

Industria biofarmacéutica: firmas según trayectoria innovativa (en %) Estrategia para 2015-2020							
Estrategia 2007-2014	**Formulación química**	**Formulación biológica**	**Biosimilar 1ª (IC1)**	**Biosimilar 2ª (IC2)**	**Nicho innovativo**	**Plataforma I+D**	**Total**
Formulación quím.	0		13,6	0			0,1
Formulación biol.		0,9	5	12,2			2,9
Biosimilar 1ª (IC1)			0,9	134,6			39,8
Biosimilar 2ª (IC2)				8498,8			8498,8
Nicho innovativo			0,1		2,7		2,3
Plataforma I+D			128,6				59,3
Total muestra	0	0,9	1,8	17,7	2,9		5,5

Fuente: Encuesta a empresas biotecnológicas argentinas en el sector salud, 2015. Proyecto CEUR-FONCyT "Estrategias empresariales frente a la revolución biotecnológica: el caso de la industria biofarmacéutica en Argentina".

Gráfico N° 1
Intensidad de técnicas biotecnológicas según trayectoria de la empresa[9]



Fuente: Encuesta a empresas biotecnológicas argentinas en el sector salud, 2015. Proyecto CEUR-FONCyT "Estrategias empresariales frente a la revolución biotecnológica: el caso de la industria biofarmacéutica en Argentina".

Es por ello que las empresas de formulación de biológicos que buscan insertarse en el segmento estratégico de biosimilares (ya sea de primera o segunda generación) en el marco de una trayectoria de "saltar etapas", han buscado alcanzar el umbral de capacidades en técnicas de bioproceso y cultivo celular. Por su parte, las formuladoras que vienen de síntesis química se apoyan en capacidades biotecnológicas basadas en ADN y bioinformática sin alcanzar los umbrales de capacidades en cultivos celulares y bioproceso. Solo en la medida en que aumenten en forma acelerada estas capacidades, dicha trayectoria sería viable.

En resumen, frente a la reconfiguración de las barreras a la entrada resultantes de la difusión de nuevos paradigmas biotecnológicos, existen diferentes trayectorias de entrada al mercado de biosimilares. La adopción de alguna de ellas depende de que las empresas hayan alcanzado umbrales de I+D y de capacidades biotecnológicas que vayan más allá de los umbrales de conocimiento en biología molecular. Las altas barreras regulatorias y de aprendizaje en la producción exigen, por un lado, que las

9. Sobre la base de los resultados del análisis de componentes principales: ver sección 6.

empresas combinen una sólida base de conocimiento en técnicas biotecnológicas basadas en ADN y bioinformática y, por el otro, capacidades complementarias en bioproceso y cultivo celular. Alcanzar estas capacidades es más probable en la medida en que se adopte una estrategia de entrada secuencial en la que las firmas no salten etapas. No obstante, existen posibilidades de saltar etapas desde la formulación de biológicos a partir de sus capacidades tecnológicas secundarias en bioproceso y cultivos celulares.

12. Conclusiones

A partir de la sistematización de los resultados empíricos resultantes de la encuesta, fue posible responder los interrogantes planteados.

- Las barreras regulatorias, más que la escala o la propiedad intelectual, son los mayores limitantes para la innovación en biotecnológicos. Superar dichas barreras requiere alcanzar umbrales de conocimiento en técnicas de ADN recombinante, cultivo celular y bioproceso que solo un reducido conjunto de firmas locales ha alcanzado.
- Este reducido conjunto de empresas adopta el segmento estratégico de imitación creativa desarrollando y manufacturando biosimilares. El resto se posiciona como plataformas de I+D, nichos innovativos o bien formulando principios activos biotecnológicos.
- Frente a los distintos segmentos estratégicos adoptados, las bases de conocimiento biotecnológicas son diferentes. Mientras que las imitadoras creativas orientadas al segmento de biosimilares explotan complementariedades entre técnicas de cultivos celulares y bioprocesos, las plataformas de I+D explotan las complementariedades entre las técnicas de ADNr y la bioinformática.
- La forma de organización predominante es –a excepción del caso de las plataformas de I+D– la organización en red. Estas redes pueden incluir socios nacionales o bien ampliase a socios internacionales. Los grupos son los que más posibilidad tienen de insertarse en redes con socios internacionales.
- Se evidencian aprendizajes por interacción con sus socios en redes nacionales (y nacionales-internacionales) con principal foco en capacidades regulatorias. Es de destacar que los aprendizajes son mayores cuando las empresas se insertan en redes nacionales. Las estrategias de nicho innovador son, en este sentido, las que más desarrollan aprendizajes centradas en redes nacionales. Estos aprendizajes se orientan más a la I+D que a los aspectos regulatorios, evidenciando que el alcance de su estrategia es menos exigente en materia de barreras regulatorias que el resto.
- Partiendo de distintos segmentos estratégicos, las firmas pueden adoptar diferentes trayectorias de ascenso (*upgrading*) tecnológico. Por un lado, varias empresas llevan adelante trayectorias secuenciales construyendo

capacidades en bioproceso y en técnicas de ADN que les permiten alcanzar los umbrales regulatorios y tecnológicos en forma gradual. Por otro lado, existen empresas que buscan una entrada directa salteando etapas desde la formulación. Entre ellas se distinguen aquellas que partiendo de la síntesis química, han desarrollado capacidades en ADN recombinante de aquellas que cuentan con capacidades en bioproceso y cultivo celular, desarrollados como activos complementarios en su estrategia previa de formulación de biológicos.

En este marco, diseñar una política tecnológica e industrial que apuntale la entrada rápida requeriría no solo la promoción de capacidades de frontera en tecnologías de ADN recombinante sino también acelerar la promoción de capacidades de bioproceso, estrategia que no estaría exenta de riesgos mayores dadas las crecientes barreras regulatorias. Una estrategia de tipo secuencial que se basa en largas trayectorias de acumulación de capacidades reduce el riesgo de dicha estrategia en la medida en que permite entrar en segmentos en los que las barreras son menores y ganar experiencia público-privada para disputar aquellos segmentos de mayor rivalidad en los mercados internacionales.

Anexo
Principales tecnologías que conforman la moderna biotecnología

Biotecnologías		Aplicaciones
ADN/ARN (1)	Secuenciación de genomas, genes, ADN; síntesis y amplificación de ADN y ARN; genómica y farmagenómica; Ingeniería genética; tecnología "anti-sense"; expresión genética; terapias genéticas; diseño racional de drogas, biología de sistemas.	Análisis y modificación de material genético.
Proteínas y otras moléculas	Secuenciación/síntesis/ingeniería de proteínas y péptidos; proteómica; identificación de receptores celulares; vectores virales; otras.	Análisis y modificación de proteínas.
Células y cultivo de tejidos e ingeniería	Cultivo de células/tejidos; ingeniería de tejidos; fusión celular; vacunas, estimulantes inmunes; manipulación embrionaria.	Manipulación de células con diversos propósitos.
Biotecnologías de procesos	Fermentación usando bio-reactores; bioprocesamiento; biolixiviation, biorremediación, bioprocesamiento de pulpa de papel, y otras biotecnologías de proceso.	Aplicaciones a procesos de fermentación.
Cultivos subcelulares	Vectores génicos y de ARN.	Terapia génica, vectores virales.
Bioinformática (tecnologías convergentes)		Construcción de base de datos de genomas; secuenciamiento de proteínas; modelación de procesos complejos.
Nanobiotecnología (tecnologías convergentes)		Aplicación de herramientas y procesos de nano/micro fabricación para construir aparatos para estudiar biosistemas y aplicaciones en diagnósticos, liberación de drogas y otros estudios.

Notas (1) ADN: Ácido Desoxirribonucléico: codifica la información para la reproducción y funcionamiento de las células y para la replicación de la propia molécula de ADN. ARN: Ácido Ribonucléico: actúa como intermediario y complemento de las instrucciones genéticas codificadas en el ADN.
Fuente: en base a OECD, 2006 y 2009.

Capítulo 5
Estrategias imitativas y trayectorias heterogéneas de aprendizaje en la industria biofarmacéutica argentina: estudios de caso

Pablo Lavarello*, Graciela Gutman**

Introducción

La experiencia de distintos casos nacionales analizados en la sección 2 de este libro nos permitió identificar distintas trayectorias nacionales de ascenso industrial a partir de una estrategia imitativa. En el capítulo 4 se pudo apreciar que, a diferencia de otros países, en la Argentina coexistieron distintas secuencias de entrada involucrando diferentes trayectorias de aprendizaje.

Como se discutió en el capítulo 1, la existencia de distintas trayectorias posibles se explica por ciertas particularidades de la biotecnología que hacen que no exista un patrón consolidado de innovación tecnológica:

- la alta complejidad de la base de conocimientos científicos y, fundamentalmente, su continua ampliación con cada nueva oleada de revoluciones de la biología molecular que, si bien ofrece nuevas oportunidades, exige que las firmas alcancen ciertos umbrales de conocimiento en estas disciplinas.
- La importancia de tener capacidades de bioprocesos, lo cual requiere alcanzar umbrales de aprendizaje en la experiencia del escalado y en la producción de biológicos.
- La alta incertidumbre del marco regulatorio para la aprobación de un biosimilar que, dependiendo del producto y del sistema de salud nacional, requerirá distintos umbrales de aprendizaje en métodos analíticos que permitan comprobar que la molécula desarrollada sea similar a la de referencia de la marca original.

La literatura del cambio tecnológico sostiene que dichos umbrales de conocimiento, de experiencia en la producción y regulatorios no son estáticos. Varían dependiendo de la etapa de difusión de cada oleada tecnológica (Pérez y Soete, 1988). En consecuencia, las posibilidades de entrada de las firmas de los países en desarrollo no son

* CEUR-CONICET.
** CEUR-CONICET.

constantes. Como se planteó a lo largo de este libro, la biotecnología en el sector farmacéutico tiene la particularidad de no alcanzar un patrón estable de productos y procesos, ni de heurísticas de búsqueda. Rasgo distintivo que se ha comprobado en trabajos previos según los cuales la biotecnología en el sector salud a nivel internacional asume un continuo carácter "pre-paradigmático" (Lavarello, 2014, 2016). Particularidad que resulta, por un lado, en una continua renovación de oportunidades de entrada como imitadores tempranos, y por el otro, en el riesgo de encerramiento (*lock in*) en una trayectoria de menor posibilidad de entrada en mercados internacionales. Como se discutió en el capítulo 1, dicho riesgo se expresa particularmente en la alta incertidumbre sobre el marco regulatorio que prevalece en el segmento de biosimilares.

En ese marco de una tecnología que no logra salir de su estado pre-paradigmático, y dada la alta incertidumbre regulatoria y tecnológica que el mismo implica, existen distintas secuencias (o trayectorias) de entrada al mercado de biosimilares. Esto se ha podido constatar a partir de una encuesta a las firmas biotecnológicas de Argentina (ver capítulo 4). Existe un conjunto de empresas que para ingresar en los segmentos de mercado de biosimilares siguen trayectorias secuenciales centrándose, en una primera etapa, en los productos más simples, y otras que optan por una entrada directa en los mercados de productos imitativos más complejos, saltando etapas (*stage skipping*). De acuerdo al marco conceptual desarrollado en el capítulo 1, inspirado en la idea de "barreras a la movilidad" (Caves y Porter, 1976), frente a la incertidumbre, la entrada secuencial sería la forma más probable de éxito de entrada para una firma de países en desarrollo. Esta permitiría generar los aprendizajes necesarios para avanzar hacia segmentos más complejos.

No obstante ello, el marco conceptual del capítulo 4 nos invita a complejizar dicha hipótesis considerando factores que la literatura de "barreras a la movilidad" no tiene en cuenta. En primer lugar, y en línea con la literatura evolucionista de la firma, nos permite indagar sobre cuál es la base de conocimientos sobre la que parten y, en particular, acerca de las capacidades centrales y secundarias que la firma tenía al momento de iniciar la trayectoria de aprendizaje. En segundo lugar, la estructura organizacional de la empresa que, más allá de la visión de Chandler (1991) respecto a la organización multidivisional, exige tener en cuenta la "forma grupo" que permite comprender cómo es posible para ciertos capitales relativamente concentrados alcanzar los umbrales a la entrada no solo a partir de procesos de aprendizaje internos a las firmas sino también por la absorción de capacidades a partir de procesos de centralización. Esta modalidad de organización, que en su versión más avanzada asume la forma de organización en red, posibilita al grupo (o *holding*) controlar en forma externa distintas empresas sin necesidad de participar en la propiedad de las mismas (al menos de manera mayoritaria). Este aspecto se ve reforzado por el carácter global de dichas redes, requisito central a la hora de desarrollar capacidades regulatorias en un contexto de alta incertidumbre en los requerimientos de aprobación de biosimilares.

El propósito de este capítulo es discutir cómo distintas firmas, que han adoptado distintas secuencias de entrada, han buscado alcanzar (o eludir) los umbrales tecnológicos y regulatorios a partir de procesos de aprendizaje tecnológicos

particulares y estructuras organizacionales específicas. En particular, en este capítulo nos interrogamos sobre si la experiencia en el escalado y manufactura de biológicos (o biotecnológicos de primera generación como la eritropoyetina o los interferones) es una condición necesaria y suficiente para ingresar a los segmentos más complejos (como los anticuerpos monoclonales) o si la forma de organización de las empresas permite avanzar de manera acelerada sin pasar por las etapas intermedias, reforzando de esta manera sus ventajas monopolísticas frente a empresas independientes integradas (o grupos integrados) que no han avanzado en estas nuevas modalidades de centralización de capacidades tecnológicas.

A fin de responder a estos interrogantes, se adopta una metodología de estudio de caso múltiple basada en la identificación de cuatro empresas (o grupos) con distintas trayectorias de aprendizaje a partir de la triangulación de entrevistas con responsables de I+D y manufactura de las empresas, datos de la encuesta y fuentes cuantitativas de registro basadas en datos de comercio exterior.

Este capítulo se organiza de la siguiente forma. En la sección 1 se presenta el marco metodológico, detallando las fuentes de información y los criterios de selección de los casos. En la sección 2 se presentan las estrategias de las empresas seleccionadas y su estructura organizacional. La sección 3 analiza la dinámica de estas empresas en el período 2008-2015 focalizándose en la trayectoria de aprendizaje y en los cambios organizacionales que la hicieron posible. En la sección 4 se discuten los casos en forma comparativa, y finalmente en la sección 5 se presentan las conclusiones señalando las principales tensiones y sus implicancias para el desarrollo futuro del sector.

1. Marco metodológico

Considerando los interrogantes de este capítulo, se adopta una estrategia de investigación cualitativa basada en el estudio de caso. Ello permitirá identificar cómo empresas (o grupos) con distintas secuencias de entrada asociadas a distintas configuraciones de bases de conocimiento iniciales han llevado adelante distintas trayectorias de aprendizaje tecnológico y regulatorio dependiendo de los cambios que fueron adoptando en su forma organizacional. Este método es el más adecuado para estudios de este tipo que se enfocan en fenómenos donde no es posible distinguir entre el objeto de estudio y su contexto, y donde no hay control por parte de los investigadores de los eventos analizados (Yin, 2003).

La información para la selección de los casos se basa en distintas fuentes y su triangulación:

- Entrevistas realizadas a los principales propietarios/directivos de máximo nivel de las empresas (o grupos), responsables de I+D y de producción, y organismos de CyT vinculados. Las entrevistas se basaron en cuestionarios semi-estructurados, orientados a la identificación y caracterización de las estrategias actuales y futuras, la base de conocimientos y el modelo de negocios adoptado. Las encuestas fueron realizadas para las 4 empresas (o

grupos) seleccionadas, totalizando 16 entrevistas llevadas adelante entre los años 2014 y 2016.

- Presentaciones realizadas en encuentros/reuniones de asociaciones en los que participaron las empresas seleccionadas.
- Fuentes documentales secundarias tales como trabajos previos del equipo de investigación, memorias institucionales y documentos de cámaras, y noticias en portales de noticias sectoriales y periódicos nacionales.

Estas fuentes permitieron complementar la información recabada en las entrevistas e identificar puntos de conflicto entre lo dicho por distintos actores y/o por los mismos actores en distintos momentos de tiempo.

La selección de los casos se basó en la identificación de cuatro casos caracterizados como tipos ideales (*ideal types*) de formas de entrada al mercado de biosimilares, a fin de analizar sus trayectorias de aprendizaje:

- **Caso de imitador temprano en biosimilares de primera generación:** este caso es representativo de un reducido número de firmas farmacéuticas independientes que originalmente se especializaron en los procesos de síntesis química y que avanzaron tempranamente en los años 90 hacia los mercados internacionales de biosimilares de primera generación, tales como la eritropoyetina, la insulina y los interferones.
- **Caso de imitador tardío en biosimilares de primera generación:** este caso es representativo de empresas farmacéuticas especializadas en la formulación de drogas genéricas de síntesis química, las que se diversificaron tardíamente, en la segunda década de los 2000, hacia el desarrollo incremental de mejoras en biosimilares de primera generación (como es el caso de insulinas análogas).
- **Caso de entrada secuencial desde biosimilares de primera a segunda generación:** representa aquellas empresas (o grupos) que, al igual que los dos casos previos, partieron de una inserción en mercados internacionales de biosimilares de primera generación entre los 90 y los 2000, pero luego fueron ascendiendo en el tipo de productos y procesos hacia aquellos más complejos de segunda generación.
- **Caso de entrada por "salto de etapas" (*stage skipping*) hacia biosimilares de segunda generación:** en este caso, las firmas (o grupos) adoptaron una estrategia más ofensiva de entrada directa al segmento imitativo de productos más complejos hacia la segunda mitad de los 2000, sin haber pasado por el desarrollo ni la producción de moléculas biológicas más simples.

A partir de esta selección de casos, en las secciones siguientes se indaga acerca de cómo las empresas fueron enfrentando los (cambiantes) umbrales de conocimiento, de experiencia y regulatorios en diferentes etapas de difusión del paradigma biotecnológico, a partir de distintas trayectorias de aprendizaje y cambios en las formas de organización.

2. Estrategias y formas de organización de los casos analizados

Antes de analizar las trayectorias de aprendizaje en la industria de biosimilares en Argentina, es posible reconocer cuatro principales estrategias estilizadas y las estructuras organizacionales asociadas que fueron adoptadas por las empresas biotecnológicas locales para responder a las oportunidades del mercado de biosimilares y a las nuevas barreras regulatorias.

- **Entrada como imitador temprano:** La firma seleccionada representa un caso de entrada temprana que rápidamente logró posicionarse como proveedor global de eritropoyetina (EPO) y de interferón β. Al inicio de su trayectoria logró una inserción internacional como proveedor de productos a medida de alta calidad y bajo costo para enfrentar las especificidades de la demanda de los mercados de países en desarrollo. Con el aumento de los umbrales regulatorios y de inversión desde los años 2000, esta estrategia enfrentó nuevos desafíos que le impidieron avanzar en un proceso de *upgrading* hacia biosimilares de segunda generación. Aunque sigue explicando la mayor parte de las exportaciones de biosimilares de Argentina, los principales desafíos de esta estrategia desde esos años son la disminución de los márgenes de ganancia de los biosimilares de primera generación y los requerimientos de transferencia tecnológica asociadas a las políticas de sustitución de importaciones adoptadas por los países en desarrollo importadores.
- **Entrada como imitador tardío:** La firma seleccionada es una empresa local que formula productos de síntesis química e instrumental médico y que hacia fines de los 2000, aprovechando su acceso a la compra pública, comienza a formular y luego producir ingredientes activos biotecnológicos de insulina recombinante. Al tratarse de moléculas de primera generación, estos segmentos cuentan con menores requerimientos regulatorios y de escala de bioprocesamiento, así como con márgenes de ganancia menores.
- **Entrada secuencial:** En este caso se seleccionó una firma controlada por una asociación entre inversores internacionales y un *holding* farmacéutico nacional la cual ha buscado avanzar desde el desarrollo de biosimilares de primera generación a biosimilares más complejos de segunda generación. Esta estrategia se basó en la adquisición (con participación mayoritaria) de diferentes *start-up*s biotecnológicas especializadas que se desarrollaron al comienzo del 2000 como exportadoras y proveedoras principales de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA) de biosimilares de la primera generación. Se trata de un caso en el que la centralización empresaria posibilitó altos grados de integración de las actividades de I+D.
- **Entrada con salto de etapas (*stage skipping*):** en este caso, se trata de una firma global que pertenece a un *holding* farmacéutico de capitales nacionales, que fabrica desde fines de los 90 los ingredientes activos de drogas de síntesis química y, además, formula algunos productos biológicos para salud humana

y produce biológicos para salud animal. A partir de ello, se propuso entrar en el mercado de los anticuerpos monoclonales biosimilares. Su forma de organización es una red global con presencia en distintos países, integrando la producción de IFA y su formulación, combinando la I+D interna con un modelo de consorcios de I+D.

Como veremos en la próxima sección, estas estrategias se basaron en distintas trayectorias de aprendizaje que, partiendo de ciertas capacidades tecnológicas principales y secundarias, fueron modificando la configuración de su base de conocimiento posibilitada por cambios en su estructura organizacional frente a contextos de selección de mercado muy diferentes según el segmento de mercado y la fase de difusión de cada oleada biotecnológica. Las nuevas capacidades se basan en rutinas que resultan de aprendizajes tecnológicos pero también regulatorios en función de los umbrales cambiantes en materia de conocimiento y requisitos regulatorios.

3. Trayectorias de aprendizaje: acumulación de capacidades tecnológicas, regulatorias y organizacionales

Podemos identificar cuatro trayectorias de aprendizaje principales, asociadas a las estrategias analizadas previamente. La primera, basada en la transición de la producción de síntesis química a la primera generación de biosimilares de bajo costo y alta calidad, implementada por exportadores al inicio de la difusión del paradigma (como se señaló en el caso 1 de imitador temprano). Una segunda trayectoria, similar a la anterior aunque en la etapa de madurez de la primera generación de biosimilares, es la del caso del imitador tardío (caso 2). En tercer lugar, la trayectoria de aprendizaje basada en la transición desde la primera generación a la segunda generación de biosimilares, correspondiente al caso 3 de entrada secuencial. Y una cuarta trayectoria, de aprendizaje acelerado, correspondiente a la entrada mediante "salto de etapas" (caso 4 de estrategias empresariales).

3.1. Imitadores tempranos frente a la primera oleada de biotecnología: aprendizajes incrementales en biosimilares de la primera generación

La entrada de esta empresa requirió alcanzar ciertos umbrales de conocimiento científico y experiencia en la producción de biológicos totalmente diferente a los acumulados en su trayectoria previa como empresa formuladora de drogas de síntesis química. Estas trayectorias han sido en parte posibles debido a que la escala, la experiencia productiva y los umbrales regulatorios eran bajos (o inexistentes) al comienzo del paradigma biotecnológico. En las etapas tempranas de difusión del paradigma biotecnológico, una pequeña empresa que apostara en estos mercados no debía realizar grandes inversiones en plantas de producción, alcanzando con biorreactores de baja escala (biorreactores roller) y con experiencia en estudios analíticos químicos y biológicos, no debiendo realizar estudios clínicos en pacientes.

Sin embargo, al comienzo de la primera ola de la revolución biotecnológica, los umbrales de conocimiento eran altos, razón por la cual el acceso temprano a recursos humanos provenientes de una infraestructura de ciencia y tecnología altamente desarrollada para los patrones de un país en desarrollo resultó crucial. Este acceso a la base de conocimiento a través de investigadores y profesionales que se encontraban en la frontera de los avances de la biología molecular y biomédica permitió esta trayectoria pionera. La entrada temprana de las firmas biotecnológicas nacionales fue posible gracias a la larga experiencia biomédica de equipos de hospitales públicos y a investigadores bioquímicos y en biología molecular altamente calificados. Esta infraestructura estuvo acompañada por la generación de capacidades de investigación orientada a la producción por la empresa analizada.

Un aspecto altamente destacable de la trayectoria de aprendizaje de esta empresa se refiere a los aprendizajes regulatorios. Si bien los umbrales regulatorios eran bajos inicialmente, existía una alta incertidumbre respecto a los mismos. En este sentido, la empresa fue pionera en la interacción con las autoridades regulatorias desde la creación del ANMAT, dado que fue la primera empresa que lanzó localmente biosimilares. Ello se tradujo en importantes aprendizajes regulatorios por interacción, que sentaron las bases de los altos estándares relativos de Argentina en esta materia.

El desarrollo imitativo local requirió un notable esfuerzo en la adquisición de capacidades de I+D para el desarrollo de cultivos celulares y para el escalamiento en bioprocesos, en un momento en el que estas tecnologías aún no se habían consolidado a nivel internacional. Hacia finales de la década de 1970, el grupo farmacéutico de origen, consciente de las oportunidades de la primera oleada de la revolución biotecnológica, decidió incursionar en la investigación biotecnológica en forma simultánea al lanzamiento de las primeras empresas en Estados Unidos. Gracias al soporte organizacional de su organización en grupo y la participación de un importante equipo de científicos provenientes de la Universidad de Buenos Aires, en 1980 comenzó a operar una división de I+D biotecnológico. En 1983, los logros alcanzados impulsaron la creación de una empresa biotecnológica especializada (EEB) como una empresa individual aunque bajo el paraguas del grupo farmacéutico de origen. Hacia 1990, esta firma ya había alcanzado su primer producto biosimilar, la eritropoyetina. Hacia fines de la primera década de los 2000, la firma comercializaba, tanto en el mercado doméstico como en el internacional, siete proteínas recombinantes para usos en salud humana: eritropoyetina, interferón alfa 2a y 2b, interferón beta 1a, filgrastim, lenograstima y somatropina.

La estructura organizacional adoptada resultó altamente integrada. Esto puede explicarse, en gran parte, por el carácter aún incipiente de la industria biofarmacéutica en Argentina al momento de la conformación de la empresa. La ausencia de una red de proveedores locales de servicios biotecnológicos, así como de grupos de vinculación especializados en estas tecnologías en las universidades, explicó la integración vertical como forma de organización más eficiente desde una perspectiva dinámica.

A medida que la primera ola de la revolución molecular comenzó a ser mejor conocida y los umbrales de conocimiento público fueron menos restrictivos, varias firmas de genéricos químicos adoptaron esta trayectoria de aprendizaje traduciéndose

en un contexto de selección competitiva más exigente. Frente a esta mayor presión competitiva, durante la segunda mitad de los años 2000, la firma analizada buscó diversificar su estrategia hacia otra innovativa de ruptura orientada a lograr visibilidad en el mercado, a partir del apoyo de programas públicos de CyT. El carácter radical de este tipo de apuestas no logró superar las etapas de I+D planteando serios interrogantes sobre la posibilidad de generar nuevas trayectorias desde un país en desarrollo. No obstante ello, la incursión en una estrategia innovativa permitió a la empresa acceder a nuevos campos de conocimientos con potencial de desarrollo en próximas oleadas de productos y servicios biotecnológicos personalizados, como lo son las terapias génicas y/o la diversificación hacia otros mercados (alimentos funcionales).

Más allá de las apuestas a futuro, la trayectoria de aprendizaje en el período 2010-2015 se basó más en mantener aprendizajes incrementales con reducción de costos en técnicas de bioprocesamiento ampliamente difundidas, que en el desarrollo de nuevas tecnologías. Su selección de productos descarta la entrada en el segmento de los biosimilares de anticuerpos monoclonales, limitándose a innovaciones incrementales en biosimilares de primera generación que aún no se encuentran *commoditizados* y tienen, por el momento, potencial de ganancias, como lo son los interferones peguilados que actualmente son importados por grandes empresas multinacionales como Bayer y Teva.

Esta estrategia de innovación incremental exige nuevos aprendizajes regulatorios e interacciones con las oficinas nacionales de patentes debido a que las grandes multinacionales buscan extender el período de protección de las patentes de drogas previamente aprobadas, a través de innovaciones menores. En materia regulatoria, la empresa realiza importantes esfuerzos en las denominadas "tres P": validación de la planta, el proceso y el producto. Frente a estos mayores umbrales regulatorios e institucionales, la forma de organización exigió cambios "aguas abajo" en la etapa de comercialización.

En este marco de predominio de innovaciones incrementales y mayor disputabilidad en los mercados internacionales, la firma deja de pertenecer al grupo de origen y se orienta gradualmente hacia una mayor articulación con otras empresas. En el marco de la mayor presión competitiva con la entrada de nuevas empresas de biosimilares a nivel internacional, se genera un cambio en la estructura organizacional pasando de ser una subsidiaria de un grupo farmacéutico diversificado en biotecnología a una empresa especializada en biotecnología. La estrategia se focaliza en terapéuticos biosimilares de primera generación bajo un esquema que, si bien integra desde el desarrollo hasta la producción de los IFA biotecnológicos y la formulación del medicamento, al mismo tiempo busca mutar hacia una estrategia de licencia de tecnología. Estos cambios organizacionales exigen, por un lado, la integración de ciertas actividades y activos complementarios que eran compartidos con las otras empresas del grupo (la comercialización, el desarrollo de un área técnica de calidad de productos) y, por el otro, la creación de una unidad de transferencia de tecnología con el fin de desarrollar socios con capacidad de absorber la tecnología.

En este sentido la competencia en el segmento de los biosimilares enfrenta, a diferencia de la etapa inicial de difusión del paradigma, dos elementos ineludibles.

Por un lado, un umbral regulatorio más exigente que es condición necesaria para aprovechar las ventajas de competir vía costos. La mayor exigencia en el estatus regulatorio nacional es la condición fundamental de cualquier empresa para participar en esta industria. Por el otro, la transferencia de tecnología como requisito para exportar, dado que los gobiernos de los países en desarrollo pretenden captar tecnología exigiendo a las firmas estar mejor preparadas para el negocio internacional.

3.2. Imitadores tardíos a partir de aprendizajes acelerados: de síntesis química a biosimilares de primera generación.

Frente a la mayor presión competitiva vía costos y a la exigencia de mayores umbrales regulatorios en los mercados internacionales de biosimilares, la posibilidad de entrada de nuevos *late-comers* depende fundamentalmente del acceso preferencial al mercado local en un esquema de sustitución de importaciones. Las empresas que logran competir en mercados internacionales adoptan una trayectoria de reducción de costos y de productos incrementales que requiere un tiempo de aprendizaje que no es fácil de alcanzar para las empresas que entran como imitadores tardíos en el segmento de biosimilares. Esta estrategia busca obtener ventajas de su acceso a la venta pública dirigiéndose a mercados de primera generación de biosimilares como la insulina (y sus análogos) y diagnósticos in vitro para ciertas enfermedades.

El caso analizado hace referencia a una empresa con capacidades centrales con origen en la formulación y llenado de una amplia variedad de medicamentos terapéuticos genéricos, diagnósticos y productos de salud de nicho para el sistema de seguridad social con alta presencia en licitaciones del Estado. En este sentido, muestra su crecimiento a partir de la ley de prescripción por nombre genérico impulsada desde inicios de los años 2000 desde el Ministerio de Salud (ver capítulo 3), que les permite generar ciertas capacidades de base e incursionar en el segmento de distribución y desarrollar su propia distribuidora integrada. Es a partir de estos activos centrales, basados en la formulación y distribución con importantes economías de alcance (*scope economies*) en productos de salud, que deciden entrar en el segmento de biosimilares de primera generación en una trayectoria de aprendizajes incrementales iniciada con la formulación de IFA importados y luego su producción nacional para la venta en programas nacionales y provinciales.

A mediados de los años 2000 logran la formulación local de insulina a partir de un acuerdo inicial con una empresa europea, a la que comprará el IFA. Si bien el proceso de aprendizaje en la formulación se logró en poco tiempo, los umbrales regulatorios, en particular los tiempos aprobatorios, demoraron el lanzamiento de la droga. Recién hacia el año 2009 logran la aprobación regulatoria, siendo la única competencia nacional de las multinacionales importadoras del producto ya formulado (Eli Lilly, Sanofi, Novonordisk). Esto les permitió alcanzar una participación del 10% en el mercado local de insulina. En este marco, la empresa avanzó en un proceso de articulación con instituciones de CyT (CONICET, Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires) buscando alcanzar umbrales regulatorios.

Este proceso de aprendizaje avanzó en forma acelerada hacia la etapa de producción del IFA[1]. Esto fue posible por la adquisición del departamento de I+D de una empresa pionera nacional en el desarrollo de insulina recombinante, incluyendo su personal científico, entre los que se destacan investigadores del CONICET que siguen vinculados con este organismo. Esta empresa pionera no había logrado la transición de la producción de insulina vacuna y porcina a la producción de insulina recombinante dado el fuerte bloqueo de grandes jugadores globales. La empresa analizada logra ingresar de forma tardía gracias al acceso a la compra estatal, consiguiendo valorizar 18 años de desarrollo de insulina recombinante de la empresa adquirida. A partir de la incorporación de estas nuevas capacidades en I+D y manufactura de insulina, la firma desarrolla una "plataforma" que va más allá del terapéutico, contemplando todos los complementos de aplicación (dispositivos de aplicación, tiras de diagnóstico, etc.).

La importancia de esta estrategia de entrada tardía que la distingue de otras empresas locales, es que se orienta a "sustituir importaciones hacia delante" mediante el desarrollo de innovaciones incrementales de producto, sin los cuales es imposible sostenerse en un mercado en donde la insulina recombinante está siendo reemplazada por los análogos a nivel mundial. El desarrollo no se acota a las insulinas ADNr de primera generación, que hasta hace 10 años eran el patrón de medicación para las enfermedades asociadas, sino también a los análogos que las van desplazando con mayores ventajas terapéuticas (mayor tiempo de acción, posibilidad de regular su tratamiento para los insulino-dependientes tipo I). El margen de beneficios de estos nuevos análogos es 3 o 4 veces mayor a la original, aunque el costo de producción es similar. Para llegar a su producción lograron avanzar en la inversión con financiamiento público para construir una planta bajo condiciones de bioseguridad y reglamentarias.

Si bien se superaron los obstáculos en I+D, en la construcción de la planta piloto y en la fase de estudios clínicos, los mayores obstáculos para el desarrollo de los productos análogos son los regulatorios, con tiempos muy largos de aprobación y, también, las etapas de acceso a equipamiento y el escalado, que requieren esfuerzos importantes. Ello implica que, si bien los programas del MINCyT ayudaron a resolver los cuellos de botella en el financiamiento de la I+D, se enfrenta una mayor dificultad desde lo regulatorio para la aprobación de productos que podrían apoyar una estrategia de sustitución de importaciones y el desarrollo de capacidades locales.

De esta manera, se confirma cómo en este sector, pese a la existencia de importantes avances en los aspectos de propiedad intelectual, en la generación de capacidades y en la infraestructura de CyT, la ausencia de un abordaje estratégico en lo regulatorio que no se limite a aprobar por vía rápida los productos importados sino que priorice los desarrollos locales, muchas veces opta, de manera adversa, por la posibilidad de una estrategia de imitación creativa acelerada.

---

1. Esto redunda en menores costos de manufactura (formular a partir de IFA importado implica 0,75 USD por gramo, formularlo a partir de IFA propio 0,5 USD). Entrevista a empresas en el marco del proyecto CEUR-CONICET "Estrategias empresariales frente a la revolución biotecnológica: el caso de la industria biofarmacéutica en Argentina".

3.3. Entrada (y aprendizaje) secuencial: biosimilares de primera generación a biosimilares de segunda generación

La tercera trayectoria se caracteriza por un aprendizaje acumulativo que busca valorizar en moléculas de segunda generación la experiencia previa en el desarrollo de cultivos celulares, escalado y producción de biosimilares a partir de la adquisición de empresas con experiencia en producción de biofármacos de primera generación. Como se discutió en el capítulo 1 de este libro, el pasaje de biosimilares de primera a segunda generación requiere altos umbrales de aprendizaje en aspectos regulatorios y tecnológicos. En este caso, ello implicó un proceso de "ingeniería reversa", que no se focalizó en la incorporación de técnicas de bioprocesos sustancialmente diferentes sino en un importante aprendizaje en la etapa de desarrollo. El desarrollo de cultivos celulares es, sin duda, la capacidad central de esta estrategia y su trayectoria de aprendizaje.

Este modelo basado en la integración del desarrollo y la producción, si bien resulta en mayores capacidades biotecnológicas acumuladas, implica mayores tiempos de entrada e incertidumbre que los de aquellos que se basan en la adquisición de células ya desarrolladas (ver estrategia 3, caso 4). A fin de reducir estos tiempos, la entrada secuencial de primera a segunda generación de biosimilares combinó la centralización a partir de la adquisición de distintas empresas biotecnológicas especializadas adoptando capacidades de bioproceso existentes, la vinculación con el Instituto Nacional de Tecnología Industrial en la etapa de escalado, y la articulación de largo plazo con institutos de I+D universitarios con capacidades en cultivos celulares que luego serían absorbidos por el grupo.

Desde el punto de vista de las técnicas de producción, se adoptó un esquema altamente conservador buscando valorizar capacidades previas más que optar por nuevas trayectorias. Las capacidades de bioprocesos de las empresas se basaron en plantas de acero inoxidable de baja-media escala como los del caso 1, que si bien estaban rezagados tecnológicamente, tenían posibilidades de mejoras incrementales de proceso (medios de cultivos, sondas, software sobre el fermentador, etc.). Luego, la trayectoria incremental se basó en cambios organizacionales aprovechando las ventajas acumuladas en otras empresas e institutos tecnológicos que fueron completando la cadena de valor del grupo. Después de ser adquiridas por el grupo analizado, estas empresas fueron reestructuradas, rearticulando y redistribuyendo en distintas plantas las actividades de I+D, analítica, producción de IFA, ensayos pre-clínicos, control de calidad y marketing, y aumentando significativamente su capacidad productiva a partir de financiamiento público.

Entre 2005 y 2008, el grupo reestructuró una empresa biotecnológica de I+D con capacidades de I+D y analíticas, así como dos empresas biotecnológicas especializadas en desarrollos de cultivos celulares más simples y en bioprocesos de proteínas recombinantes. Esta estrategia de crecimiento basada en adquisiciones requirió importantes aprendizajes organizacionales. La reestructuración organizacional permitió el aprendizaje tecnológico en desarrollos de cultivos complejos, optimización de procesos y múltiples técnicas analíticas en tiempos menores que los que hubiera exigido el desarrollo interno de los mismos.

A diferencia de la primera trayectoria en la que los umbrales regulatorios aún no eran elevados, en este caso las rigurosas vías regulatorias para la aprobación de biofármacos de segunda generación requirieron una amplia gama de técnicas analíticas. La opción de un modelo que busca integrar las distintas etapas exigió importantes aprendizajes en técnicas complementarias de analítica no solo para asegurar la comparabilidad sino para caracterizar el producto y optimizar el proceso. En la etapa de I+D, la analítica jugó un rol clave para asegurarse que la molécula desarrollara la misma secuencia que la original a los fines de evaluar si la célula es productiva, así como también si el costo es efectivo en la etapa de escalado a producción, y, por otro lado, para estimar, al final del proceso de purificación, si el mismo es, entonces, comparable con el original. Debido a la multiplicación de técnicas analíticas, el aprendizaje interno exigió ser complementado con otras fuentes, involucrando aprendizajes por interacción con varias CRO (*Contract Research Organization*) internacionales. Esta interacción resulta una condición necesaria para lanzar biosimilares de segunda generación en mercados más selectivos y competitivos a nivel internacional.

Se evidencia, luego, que en este caso se lograron sortear los umbrales de conocimiento, la experiencia en la producción e inversión a partir del recurso de las ventajas propias de su organización en grupo y al acceso de un sistemático apoyo de la política de CyT. No obstante, estos esfuerzos públicos no aseguran el éxito de la trayectoria elegida dada la fuerte rivalidad con otros grupos locales en el acceso a la preferencia regulatoria y con empresas multinacionales en términos de propiedad intelectual y acceso a la compra gubernamental. En un contexto de creciente incertidumbre regulatoria a nivel mundial, con una renovada estrategia de las empresas líderes mundiales por clasificar los biosimilares más allá de su nombre genérico y exigir pruebas clínicas, este grupo enfrenta el desafío de combinar su estrategia de entrada en mercados internacionales con el desarrollo del mercado interno.

3.4. Salto de etapas: vía rápida hacia la segunda generación de biosimilares

En contraste con la trayectoria de aprendizaje acumulativa y secuencial adoptada por el caso previo, la cuarta trayectoria se basa en un rápido aprendizaje en el marco de una estrategia de salto de etapas (*stage skipping*). El salto de etapas incluye no solo el paso a la producción de biosimilares de segunda generación, sin pasar por la experiencia previa de manufacturar IFA de biosimilares de primera generación, sino también saltar etapas en el desarrollo de producto. La viabilidad de esta trayectoria está asociada a alcanzar en forma rápida umbrales de elevados estándares regulatorios y reducir la elevada incertidumbre en el mercado a partir de una organización en red.

Para ello, un factor clave en la trayectoria fue el acceso a ciertas capacidades centrales previas en pre-clínica y clínica, resultantes de la coordinación entre el grupo empresario y las universidades y hospitales con capacidades biomédicas en oncología, de la prueba en animales y de la confección de los dossiers para el desarrollo regulatorio de la clínica. Este proceso no se inicia con el desarrollo de biosimilares sino que parte de vinculaciones previas para el desarrollo de otras proteínas oncológicas pequeñas para animales y humanos.

Esta trayectoria involucra la incorporación de nueva tecnología y aprendizajes focalizados en bioprocesos, externalizando las etapas complejas de desarrollo de cultivos celulares a fin de acelerar los tiempos de desarrollo en un mercado altamente volátil y disputado. Si bien el grupo cuenta con capacidades previas en manufactura de biológicos de sanidad animal (vacunas), su experiencia en producción de IFA se basaba en pequeñas moléculas. El hecho de que el grupo no haya incursionado previamente en biosimilares de primera generación, le permite incorporar nuevos procesos, a diferencia de los casos 1 y 3, en los que existen costos hundidos.

En cuanto a las capacidades de desarrollo, los clones de anticuerpos monoclonales o sea, las células en las que las proteínas se producen, son adquiridos a empresas medianas internacionales especializadas, con experiencia regulatoria en mercados con elevados estándares regulatorios. La compra de un clon requiere cierto grado de capacidades de absorción en secuenciamiento de ADN hoy fácilmente accesibles y en caracterización de analítica sin la cual el mismo no puede ser optimizado para la producción de drogas que cumplan con los requisitos de eficiencia y regulatorios. En este sentido, el foco de aprendizaje principal ha sido la optimización del bioproceso y las técnicas analíticas necesarias para alcanzar los parámetros de seguridad, eficacia, calidad y eficiencia de costos.

Uno de los aspectos centrales de esta trayectoria de aprendizaje es alcanzar la combinación de sistemas de expresión, bioproceso y purificación más compatibles con un corto ciclo de producto y una estrategia flexible. De esta manera, la empresa se focaliza en la analítica y en el desarrollo del bioproceso a partir de la incorporación de nuevas técnicas de bioproceso descartables (*single use*) en las que pueden producir varios productos aprovechando "economías de alcance" (*scope economies*). Formar parte de los imitadores tempranos de AMC requiere un proceso de aprendizaje abreviado y un equipo altamente flexible.

A diferencia de los modelos más integrados, esta estrategia se basa en una estructura organizacional lo suficientemente flexible y un conjunto de capacidades lo suficientemente amplias para adaptarse al cambiante contexto tecnológico y regulatorio. A diferencia del caso 3, la firma priorizó un modelo en el que las relaciones de cooperación con la universidad y los equipos de investigación de los hospitales no involucraron la integración vertical, aunque mantuvo una clara governance y liderazgo. Este modelo fue adoptado como propio por el MINCyT bajo la denominación de consorcios, de los cuales surgieron nuevas empresas conjuntas que luego fueron absorbidas por el grupo. El acceso a conocimientos en oncología molecular, y el aprendizaje tecnológico y regulatorio fue posible en la medida que la firma desarrolló importantes aprendizajes organizacionales, asociados a su forma de organización en grupo. La red incluye socios internacionales para la formulación, relaciones contractuales con una CRO que provee el clon y una fluida cooperación a nivel internacional que posibilita acelerar el proceso de desarrollo y aprobación regulatoria a nivel internacional. En este sentido, la forma de organización en grupo le permitió desarrollar ventajas organizacionales gracias a su previa internacionalización de la producción. De esta manera, la empresa logró beneficiarse del sistema nacional de innovación argentino y al mismo tiempo expandirse hacia otros países.

La implementación de un acuerdo de cooperación y luego la adquisición de una *start-up* biotecnológica nacional financiada en parte por programas de financiamiento público, le permitió avanzar rápidamente y desarrollar la primera planta productora de IFA para la producción de anticuerpos monoclonales biosimilares con productos biosimilares aprobados en el mercado nacional y europeo. Esta planta puede, o bien expandirse localmente, o bien insertarse en la estrategia global del grupo como una planta de escalado (*scaling-up*) para fabricar en Europa y Brasil. A medida que el grupo consolida esta posición como jugador global, esta planta no alcanza los umbrales necesarios de capacidad productiva. En esta estructura organizacional global, Argentina se transformaría en un centro de desarrollo y escalado global, realizando localmente el llenado y la formulación, aprovechando sus capacidades conjuntas desarrolladas en alianza con otras empresas multinacionales.

4. Discusión

En el cuadro N° 1 se presentan los resultados de los distintos casos y trayectorias en forma comparativa. A medida que la primera oleada de biotecnologías fue avanzando de su etapa de emergencia a su instalación en la innovación, el caso 1 muestra que es posible una estrategia de imitación temprana focalizándose en mejoras incrementales de procesos y productos dentro de la primera generación de biofármacos en los que las células utilizadas eran de bacterias y los procesos eran de baja escala. Esto implica un avance en la curva de experiencia que requiere tiempo. Ello no implica que esté cerrada la posibilidad de entrada tardía de firmas en las moléculas de primera generación. El caso 2 muestra que existen firmas que han seguido esa estrategia, favorecidas por la existencia de capacidades biotecnológicas en ciertos nichos, y que cuentan con el acceso a la compra gubernamental en tanto proveen biofármacos en el marco de programas públicos. Esto les ha permitido llevar adelante aprendizajes en forma acelerada.

No obstante, la entrada temprana en el paradigma biotecnológico y la acumulación de experiencia no asegura un sendero de aprendizaje tecnológico y regulatorio que permita avanzar hacia las nuevas generaciones de biosimilares. El caso 1 muestra que esa transición no fue posible dado el salto tecnológico que implicó pasar de moléculas que se producen en sistemas de expresión bacterianos a aquellos basados en células animales, más complejos en su desarrollo imitativo y en las etapas regulatorias. El caso 3 revela que la experiencia previa en bioprocesos puede valorizarse en una suerte de entrada secuencial, pero que ello no implica un desarrollo exitoso en términos de eficiencia productiva y de aprobación regulatoria. Luego, los aprendizajes en el desarrollo y producción no son condición suficiente para entrar en el segmento de moléculas de segunda generación.

No obstante ello, los aprendizajes previos son un punto de partida fundamental. Los casos 3 y 4 se basaron en la adquisición de firmas o contrataron científicos ex miembros de firmas de empresas con experiencia en escalado y bioprocesamiento. En este sentido, si bien no es condición necesaria para una

Cuadro Nº 1. Estrategias y trayectorias de aprendizaje

Estrategia	Caso 1: Imitador temprano	Caso 2: Imitador tardío	Caso 3: Entrada secuencial	Caso 4: Salto de etapas (*stage skipping*)
Fase del paradigma en el que se inició	Emergencia primera oleada (80-90)	Maduración primera oleada (años 2009-2015)	Maduración primera/instalación 2ª oleada (2007-2015)	Maduración primera/instalación 2ª oleada (2007-2015)
Mercado	Mercado internacional de biosimilares de alta calidad/bajo costo	Mercado local de biosimilares de bajo costo	Mercado regional de biosimilares de alto margen	Mercado global de biosimilares de alta calidad
Estructura organizacional	Integrado	Integrado	Grupo integrado	Grupo con organización en red
Trayectoria de aprendizaje	Mejoras incrementales a la 1ª generación biosimilares	De la síntesis química a 1ª generación de biosimilares	De 1 ª generación a 2 ª generación biosimilares	De formulación biológicos a 2ª generación biosimilares
Capacidades centrales	Desarrollo de cultivos celulares y bioprocesos bacterias	Acceso a compra gubernamental	Desarrollo celular bacterias y de bioproceso	Capacidades clínicas y formulación
Capacidades secundarias	Requisitos regulatorios y distribución en países en desarrollo	Capacidades en desarrollo galénico (Formulación)	Desarrollo de cultivos celulares moléculas complejas	Capacidades de bioprocesos en animales
Fuentes de conocimiento	Recursos Humanos de la infraestructura de CyT	Adquisición laboratorio I+D de empresa local	Interpenetración con universidad, adquisición de *spin-offs*, analítica de CRO	Preclínica y clínica de universidad y de hospitales. Clones de CRO
Aprendizaje en la producción	Incremental en moléculas 1ª generación (peguilado)	Incremental en moléculas de 1ª generación (análogos de insulinas)	Desarrollo cultivo celular y escalado a moléculas 2ª generación	Optimización de bioproceso en técnicas nuevas (*single use*)
Aprendizaje regulatorio	Analítica y calidad, alta interacción con autoridades regulatoria en biotech 1ª generación	Analítica en formulación 1ª generación	Nuevas técnicas analíticas a lo largo de cadena de valor	Nuevas técnicas analíticas, aprendizaje por interacción autoridades regulatorias
Aprendizaje organizacional	Unidad de transferencia internacional de tecnología	Reestructuración empresarial incorporando departamento I+D	Reorganización de *holding* hacia grupo integrado dotado de coherencia	Reorganización de *holding* hacia red flexible global

firma haber acumulado experiencia en bioprocesos en generaciones previas de biosimilares, la existencia de un sistema de producción local de biológicos es una ventaja sistémica crucial para llevar adelante una estrategia que busque saltar etapas como lo es la del caso 4.

Por lo demás, el paso de la primera a la segunda generación de biosimilares exige otras capacidades complementarias que exceden lo estrictamente tecnológico, y que son particularmente relevantes en el caso de firmas que buscan una estrategia de exportación. En particular, los umbrales regulatorios resultan una condición imprescindible a superar y que va a condicionar la selección de una trayectoria de aprendizaje. La comparación del caso 1 y 2 muestra cómo las empresas enfrentan un *trade off* entre llevar adelante un aprendizaje en todas las etapas desde el desarrollo del cultivo celular hasta el bioproceso, adaptando las capacidades productivas existentes que exige largos tiempos y cuenta con mayores riesgos regulatorios, o bien optar por saltar etapas adquiriendo el clon (la célula) que opera como sistema de expresión que asegura realizar el proceso de adquisición más rápido y permite cumplir con los requisitos regulatorios con menos dificultad aunque a un alto costo y con problemas para adaptar los procesos a condiciones diferentes.

Otro aspecto importante es la estructura organizacional requerida para adoptar las nuevas generaciones de tecnologías más complejas. Puede apreciarse del análisis de los casos que la forma grupo es la que ha permitido a los casos 3 y 4 avanzar de la primera a la segunda generación. La multiplicación de capacidades y el corto ciclo de cada biofármaco exigen la capacidad de adquirir y reestructurar empresas con capacidades en distintas etapas de la cadena de valor. El grupo otorga la flexibilidad para estos procesos. En su etapa más avanzada, el grupo es la base de la organización en red que permite evitar el desembolso de grandes inversiones y solo adquirir las empresas especializadas una vez que el desarrollo involucrado deje de ser una promesa y se transforme en una realidad de realización en el mercado. Esta forma de organización, sin embargo, puede llegar a condicionar las posibilidades de desarrollo de largo plazo, en la medida que no esté acompañada de una radicación de activos en el territorio nacional que es, en última instancia, la fuente de competitividad a largo plazo para el conjunto del sector.

Conclusiones

Los análisis de los casos nos permiten confirmar la hipótesis de este libro que postula que la Argentina no cuenta con una única trayectoria de aprendizaje a partir de la biotecnología. Aun entre aquellas estrategias de imitación creativa, se evidencian diferentes secuencias y patrones de aprendizaje de acuerdo a la etapa de difusión de cada oleada de biotecnología en la que la empresa ingresa y a la configuración diferente de barreras a la entrada que las firmas enfrentan.

En las primeras fases de emergencia del paradigma tecnológico, en el marco de bajos umbrales regulatorios y de aprendizaje en bioprocesos, las principales barreras estaban basadas en el conocimiento científico. El temprano acceso a conocimientos

de biología molecular y a capacidades en técnicas biotecnológicas basadas en ADN propios de una infraestructura CyT nacional resultó crucial para entrar de forma competitiva en los mercados internacionales de biosimilares.

Cuando se pasa a la fase de rápida difusión de los biofármacos de primera generación de biosimilares, la barrera de acceso a conocimientos en biología molecular dejó de ser el principal limitante, pasando a ser la experiencia en el escalado y la producción. La competencia se centró en la eficiencia de bioprocesos en los que las firmas argentinas contaron con ventajas de imitadores tempranos al haber descendido en forma pionera por las curvas de aprendizaje. La posibilidad de entrada de nuevas firmas en este segmento se vio altamente disputada en los mercados internacionales. En ese marco, la entrada en biosimilares de primera generación requirió el apoyo de la compra gubernamental como condición para absorber en forma acelerada las capacidades de desarrollo y producción.

Con la maduración de la primera generación de biosimilares a mediados de los 2000, se inaugura un período en el que las oportunidades de caída de patentes de la segunda generación de biosimilares abren la posibilidad de valorizar la experiencia en la producción y en el desarrollo de biotecnológicos de Argentina. Las barreras a la entrada se encuentran en la etapa de desarrollo y escalado, así como la alta incertidumbre respecto a las barreras regulatorias. La secuencia de caída de patentes se acelera y con ella se acortan los ciclos de lanzamiento de biosimilares. Frente a ello se evidencian dos posibilidades, la de ganar capacidad de desarrollar las nuevas moléculas en forma imitativa desarrollando los clones propios, o la de adquirir a empresas internacionales los clones y focalizarse en su optimización productiva sorteando con mayor facilidad los umbrales regulatorios.

El estudio de caso comparado muestra que el éxito de una u otra estrategia depende de la articulación entre las oportunidades, las capacidades desarrolladas por las firmas y la articulación con el marco regulatorio nacional con una direccionalidad y organización consistente con las estrategias de las firmas. Mientras que la entrada secuencial se apoya (y reproduce) en la infraestructura nacional de CyT, la segunda posibilita una entrada más rápida con posibilidad de consolidarse entre los jugadores globales de países emergentes. Ambas trayectorias enfrentan riesgos. Por un lado, apuntar a la estrategia nacional del sector puede requerir tiempos más largos que los que ofrece la aceleración de los ciclos de biosimilares. Por otro lado, apuntar toda la estrategia nacional en la entrada rápida puede terminar desestructurando las potencialidades nacionales de ciencia y tecnología ante el riesgo de deslocalización de las actividades intensivas en tecnología.

Esta disputa por la orientación de la política industrial y tecnológica es el terreno en el que se dirimieron los acuerdos y los conflictos entre los grandes grupos nacionales farmacéuticos en el período 2003-2015. Espacio de política que fue posible por la existencia de espacios de autonomía transitorios con posterioridad al colapso de las políticas neoliberales de los años 90. Autonomía que posibilitó el apoyo a la generación de oportunidades del sistema científico nacional, el apoyo a la generación de capacidades tecnológicas de las firmas, un abordaje estratégico de la propiedad intelectual y un incipiente impulso de la compra gubernamental como mecanismo

de reducción de incertidumbre en las etapas de entrada de jugadores nacionales. Esta experiencia de autonomía transitoria puede quedar trunca frente a la creciente presión de los grandes grupos multinacionales por mecanismos "rápidos" de patentamiento y aprobación regulatoria, la reorientación de los apoyos de I+D a ciertas etapas de desarrollo clínico de sus estrategias, y la recuperación del acceso privilegiado a la compra gubernamental. Frente a ello, más allá de algún éxito puntual en los mercados internacionales, los grupos locales verían desarticulada su base nacional de conocimientos, aspirando a lo sumo a ser intermediarios en el proceso de apropiación global de rentas y conocimiento.

Conclusiones

A lo largo de este libro se ha avanzado sobre la hipótesis de que los espacios estructurales para los países en desarrollo se encuentran asociadas al carácter continuamente pre-paradigmático de las biotecnologías. A diferencia de otras tecnologías como la microelectrónica o las TIC, en el caso de las biotecnologías, no existe un conjunto de productos y procesos que se consolidan como diseños dominantes. Por el contrario, las sucesivas oleadas de revoluciones en la biología molecular generan nuevas oportunidades científicas para el diseño de nuevas moléculas para atacar nuevos blancos terapéuticos, nuevas técnicas y nuevas generaciones de productos y servicios biofarmacéuticos modificando las condiciones de entrada a la industria.

Es en ese marco que toma relevancia lo que puede denominarse el "momento gerschenkroniano" del análisis respecto de la naturaleza de los espacios estructurales que definen la dinámica mundial de acumulación en esta industria en particular. En otras palabras, si es posible, para un país de desarrollo tardío, que ingresa a la industria en carácter de "imitador", ir acumulando capacidades y recursos para disputar el liderazgo en materia de innovación. O, por el contrario, si, por la magnitud de las barreras a la entrada existentes, el acceso al espacio "innovador" aparece virtualmente bloqueado y, por lo tanto, el ingreso tardío queda acotado a las diferentes variantes que pueden existir en el marco del espacio "imitador".

Como se discutió en el capítulo 1, la viabilidad de una estrategia innovadora se encuentra fuertemente condicionada por las barreras, tanto en los esquemas de propiedad intelectual como en los requisitos regulatorios de los países centrales. La capacidad de los grandes grupos farmoquímicos mundiales de mantener su poder de mercado a partir de sus ventajas en el acceso preferencial a su base de conocimientos, así como su influencia en la definición de los estándares regulatorios, limita el espacio estructural innovador a unas pocas empresas biotecnológicas especializadas de los países desarrollados.

No obstante, el carácter aún no condicionante de las escalas productivas como barrera a la entrada abre ventanas de oportunidad para otros espacios estructurales a aquellos países como India, Corea, China, Brasil y Argentina, que cuentan con un umbral mínimo de base de conocimientos en biología molecular y con aprendizajes tecnológicos previos en el desarrollo de biológicos.

Dichos países se han orientado hacia diferentes espacios estructurales a través de estrategias y trayectorias heterogéneas: la entrada como innovador en ciertos nichos tales como los test de diagnóstico y servicios (diagnósticos in vitro, terapias génicas), como formuladores de principios activos importados, o bien a través de una estrategia

imitativa. Como se discute en los casos nacionales, más allá de la estrategia de nichos innovativos en segmentos de menor renta, la entrada a partir de la imitación de drogas biofarmacéuticas existentes ha sido la estrategia predominante entre las empresas de países en desarrollo. Esto es, el desarrollo de los denominados biosimilares.

Esta estrategia difiere de la "imitación duplicativa" propia de las drogas farmoquímicas en la medida en que involucra esfuerzos de desarrollo de producto y proceso, dando lugar a lo que se denomina "imitación creativa". Proceso que presenta mayores oportunidades de aprovechar las ventajas del atraso que en el caso de la farmoquímica, pero también una mayor incertidumbre regulatoria, en particular si se pasa de moléculas simples de "primera generación" como la eritropoyetina y la insulina recombinante a otras más complejas de "segunda generación" como los anticuerpos monoclonales en los que la posibilidad de cuasi-rentas innovativas es mayor.

Distintas trayectorias y estrategias nacionales: entre la entrada secuencial y el salto de etapas

Como se ilustró en el estudio de los distintos casos nacionales, cada espacio estructural puede estar asociado a distintas estrategias nacionales y trayectorias de aprendizaje requeridos para la entrada en el mismo. Corea e India son dos casos relevantes por el hecho de ser los países cuyas empresas productoras de biosimilares han logrado insertarse de manera incipiente en los segmentos de mercados de biosimilares más exigentes como lo son Europa y Estados Unidos. No obstante, ambos casos nacionales muestran trayectorias diferentes.

India basa su estrategia nacional en generar las condiciones para el desarrollo de las firmas en espacios de nichos y de biosimilares a partir de una trayectoria secuencial de entrada. De esta manera, esta trayectoria le permite valorizar su experiencia clínica en farmoquímicos, para luego ingresar al mercado de los biosimilares de primera generación, y a partir de ello a los biosimilares de segunda generación. Como trayectoria alterativa, se encuentra la de Corea, la que partiendo de un débil desarrollo de la industria farmacéutica, adopta una estrategia de "salto de etapas" (*stage skipping*) basada en el aprendizaje acelerado, entrando en forma directa en los segmentos de biosimilares de segunda generación más complejos.

Cada una de estas estrategias asumió distintos grados de generalidad o focalización de sus acciones e instrumentos –en materia de oportunidades científicas y tecnológicas, de generación de aprendizajes de las firmas, y en el grado de selectividad del apoyo a las firmas locales– que definen la política industrial y tecnológica de estos Estados. Mientras que Corea adoptó un conjunto de acciones e instrumentos deliberados en direcciones muy específicas, la India optó por un rol facilitador de su intervención apoyado en una base industrial previa y el liderazgo de los grupos locales.

Dado el carácter aún incipiente del mercado internacional de biosimilares de segunda generación, es posible responder en forma preliminar el primer interrogante planteado en este libro sobre cuál trayectoria es la más adecuada desde el punto de vista de la expansión de las empresas de países en desarrollo, si aquella que focalizada

en un reducido conjunto de moléculas biosimilares buscando una entrada acelerada en los mercados internacionales, o aquella que entra secuencialmente apoyada en la trayectoria previa. La evidencia empírica muestra que aquellos países que han optado por la primera trayectoria, reflejada en el caso de Corea, ha logrado ganar terreno a mayor ritmo, creciendo sus exportaciones aceleradamente a partir del año 2015.

No obstante, aún queda por responder el segundo interrogante, si esta estrategia focalizada en ciertos productos biosimilares tras la caída de las patentes, y en las etapas de escalado y manufactura, no implica un alto riesgo de encerramiento ante la brevedad de los ciclos de cada generación de biosimilares, el cual puede disminuir las posibilidades de hacer frente a una estrategia innovadora o imitadora frente a una nueva generación de biotecnologías.

Este interrogante es de particular relevancia para los países de América Latina y para Argentina en especial. Se evidencia en América Latina la dificultad para definir una política industrial con un conjunto de acciones articuladas en una estrategia nacional. En todos estos países, hasta mediados de los años 2000, el Estado jugó un rol facilitador en el marco de una débil densidad empresarial nacional y de un bajo desarrollo de firmas locales. La generación de una infraestructura nacional de ciencia y tecnología no estuvo siempre acompañada por el apoyo a la generación de una base empresarial con capacidades en bioprocesos. En este sentido, en México, y en menor medida en Brasil, el tamaño de sus mercados internos favoreció una política de salud orientada a la negociación del acceso a los medicamentos por sobre la generación de capacidades locales.

El caso de Argentina, analizado en la última sección, arroja importantes enseñanzas a la hora de discutir las ventajas y desventajas de distintas estrategias y trayectorias nacionales para el sector biofarmacéutico. A diferencia de otros países de América Latina, en Argentina se ha logrado desarrollar tempranamente una base empresaria con capacidades tecnológicas para insertarse como imitadora temprana de moléculas biotecnológicas de la primera oleada de proteínas recombinantes, plataforma sobre la cual pivotea su potencial de entrada en el segmento de biosimilares de segunda generación. Aunque este proceso se encuentra incompleto (y puede ser que permanezca latente), existe un núcleo acotado de firmas que ha avanzado en esta dirección acumulando capacidades en distintas biotecnologías, aprovechando las ventajas de la base nacional de ciencia y tecnología.

El análisis de datos de comercio muestra que hasta el año 2015 (año en el que finaliza este estudio), las exportaciones se orientaron hacia los biofarmacéuticos de primera generación como la eritropoyetina y los interferones, al mismo tiempo que el déficit comercial es creciente y se explica por el crecimiento de las importaciones de moléculas de segunda generación, como los anticuerpos monoclonales (AMCs).

La industria local cuenta con la posibilidad de avanzar hacia la segunda generación de biosimilares dado que ha alcanzado un umbral mínimo de conocimiento en gran parte (o totalmente) financiado por políticas de CyT, además de importantes aprendizajes en la producción incorporados en las rutinas de las firmas y en los saberes de tecnólogos y científicos. Desde esta perspectiva cabe interrogarse en qué medida la política industrial y tecnológica ha logrado continuar y profundizar esta trayectoria a partir de un conjunto de acciones en esta dirección.

Desde mediados de los años 90, la política tecnológica hacia el sector se basó en un esquema facilitador en el que las acciones e instrumentos asumieron un carácter horizontal. A partir del año 2003, las políticas de apoyo a las oportunidades científicas y a la generación de capacidades de I+D de las firmas si bien horizontales, mostraron una alta selectividad ex post y, en particular, favorecieron a un reducido conjunto de firmas (y grupos) que en función de sus capacidades recibieron gran parte de los subsidios. La emergencia, entre los años 2011 y 2015, de políticas tecnológicas más focalizadas hacia el sector, de un abordaje estratégico de la propiedad intelectual y de un esquema regulatorio aún en desarrollo, así como de incipientes políticas de compra gubernamental, generaron las condiciones para un proceso de ascenso tecnológico e industrial desde la producción de la primera generación de biosimilares a las moléculas de segunda generación, más complejas y de mayor precio unitario.

Los nuevos proyectos basados en el cambio de política aún se encontraban en maduración hacia fines del año 2015. No obstante, el análisis de las capacidades y de los proyectos en marcha realizado en la encuesta a las empresas biofarmacéuticas argentinas permite anticipar un fuerte potencial de los mismos en la medida que sean acompañados de una adecuada estrategia regulatoria y de compra gubernamental.

Las estrategias, capacidades y trayectorias de aprendizaje de las firmas biofarmacéuticas argentinas

A partir de la sistematización de los resultados de la encuesta fue posible confirmar que las barreras regulatorias, más que la escala o la propiedad intelectual, son los mayores limitantes para insertarse en el mercado de productos biosimilares.

Superar dichas barreras requirió alcanzar umbrales de conocimiento en técnicas ADN recombinante, cultivo celular y bioproceso, que solo un reducido conjunto de firmas locales logró en el marco de una estrategia de imitación creativa, desarrollando y manufacturando biosimilares importados o producidos localmente. El resto de las firmas se posicionó como plataformas de I+D, nichos innovativos, o bien formulando principios activos biotecnológicos. Mientras que las imitadoras creativas orientadas al segmento de biosimilares explotan complementariedades entre técnicas de cultivos celulares y bioprocesos, las plataformas de I+D explotan las complementariedades entre las técnicas ADNr y la bioinformática.

A partir de la encuesta también fue posible establecer que, partiendo de distintos segmentos estratégicos, las firmas adoptaron diferentes trayectorias de ascenso (*upgrading*) tecnológico. Por un lado, varias empresas llevan adelante trayectorias secuenciales construyendo capacidades en bioproceso y en técnicas de ADN que les permitieron alcanzar los umbrales regulatorios y tecnológicos en forma gradual. Otras empresas buscaron una entrada directa, salteando etapas desde la formulación a los biosimilares de segunda generación. En este marco, una importante enseñanza para el diseño de políticas es que la opción hacia una estrategia que apuntale la entrada rápida requerirá no solo la promoción de capacidades de frontera en tecnologías ADN recombinante sino también acelerar la promoción de capacidades de bioproceso.

A partir de la identificación de distintas estrategias empresariales y sus capacidades (capítulo 4), se buscó responder con un estudio de caso al interrogante sobre cómo distintos tipos de empresas afrontaron los cambiantes umbrales tecnológicos asociados a la etapa de difusión de cada oleada de biotecnología en la que cada empresa ingresó (capítulo 5).

Pudo apreciarse que en las primeras fases de emergencia del paradigma biotecnológico durante los años 80, en el marco de bajos umbrales regulatorios y de aprendizaje en bioprocesos, las principales barreras estaban basadas en el conocimiento científico. El temprano acceso a conocimientos de biología molecular y a capacidades en técnicas biotecnológicas en el sistema científico nacional, resultó crucial para entrar de forma competitiva en los mercados internacionales de biosimilares. Sin embargo, cuando se pasó a la fase de rápida difusión de los biofármacos, la posibilidad de entrada de nuevas firmas en este segmento se vio altamente disputada en los mercados internacionales. Dada la dificultad de reproducir de forma acelerada los aprendizajes necesarios en desarrollo y bioprocesos, la entrada en biosimilares de primera generación requeriría la adquisición de empresas con estas capacidades y el apoyo de la compra gubernamental a fin de disminuir la incertidumbre.

Con la caída de patentes de la segunda generación de biotecnológicos a partir de la primer década de los 2000, las barreras a la entrada se encuentran ahora en la etapa de desarrollo y escalado, así como en la alta incertidumbre respecto a las barreras regulatorias. Frente a ello, las estrategias abiertas para las empresas replican las alternativas a nivel nacional de India y Corea entre la entrada secuencial y la entrada salteando etapas: o bien ganar capacidad de desarrollar las nuevas moléculas en forma imitativa, desarrollando los clones propios; o bien adquirir a empresas internacionales los clones y focalizarse en su optimización productiva y su escalado, sorteando con mayor facilidad los umbrales regulatorios.

El estudio de caso comparado muestra que el éxito de una u otra estrategia depende de su articulación con las oportunidades, las capacidades desarrolladas por las firmas y el marco regulatorio nacional. Mientras que la entrada secuencial se apoya en (y reproduce en forma ampliada) la infraestructura nacional de CyT, la entrada directa posibilita una inserción más rápida con posibilidad de consolidarse entre los jugadores globales de países emergentes. Ambas trayectorias enfrentan riesgos. Por un lado, apuntar a la estrategia nacional del sector basada en una entrada secuencial puede requerir tiempos más largos que los que requiere la aceleración de los ciclos de biosimilares. Por otro lado, apuntar toda la estrategia nacional a la entrada rápida puede terminar debilitando las potencialidades nacionales de ciencia y tecnología ante el riesgo de externalizar actividades de I+D en socios internacionales y/o deslocalizar las actividades intensivas en tecnología.

La coexistencia de estas dos estrategias no fue indiferente a la hora de definir una estrategia nacional. La disputa por la orientación de la política industrial y tecnológica terminó erosionando espacios de autonomía transitorios para la política industrial y tecnológica de los tempranos 2000. El anuncio al cierre de este libro respecto al compromiso del gobierno a reglamentar una ley de biotecnología sancionada una década antes bajo una concepción tradicional de apoyos fiscales a las empresas, no

hace más que confirmar una vez más la redundancia de los instrumentos cuando no se encuentran acompañados de una estrategia nacional de desarrollo del sector. Ausencia de estrategia nacional que se ve acompañada por una creciente presión de los grandes grupos multinacionales, que buscan mecanismos "rápidos" y "ágiles" de patentamiento y aprobación regulatoria, la reorientación de los apoyos de I+D a ciertas etapas de desarrollo clínico requeridos por sus estrategias, y la recuperación del acceso privilegiado a la compra gubernamental. Frente a ello, más allá de algún éxito puntual en los mercados internacionales para aquellos grupos que se inserten como socios subordinados en la estrategia global de las firmas multinacionales, la mayor parte de las firmas verían desarticulada su base nacional de conocimientos, aspirando a lo sumo a ser intermediarios en el proceso de apropiación global de rentas y conocimiento.

Pablo Lavarello, Graciela Gutman, Sebastián Sztulwark

Bibliografía

Abernathy, W. y Utterback, J. M. (1978), "Patterns of Innovation in Technology", *Technology Review*, Vol. 7, N° 80, pp. 40-47.

Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica ANPCyT (2016), "Informe de Adjudicaciones 2015", Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva, Buenos Aires.

Albuquerque, E. y Cassiolato, J. (2002), "As especificidades do sistema de inovação do setor saúde". *Revista de Economia Política*, *22*(4), 88.

Altenburg, T., Schmitz, H. y Stamm, A. (2008), "Breakthrough? China's and India's transition form production to innovation". *World Development, 36* (2), 325-344.

Alves, N. (2016), "Biotecnología em saúde humana no Brasil: um estudo prospectivo". Dissertação de Mestrado em Economia. Universidade Federal Fluminense, Niterói.

Amsden, A. (1985), "The state and Taiwan's economic development. Bringing the state back in", en Evans, P. B., Rueschemeyer, D., & Skocpol, T. (Eds.). (1985). *Bringing the state back in.* Cambridge University Press. 78-106.

Amsden, A. (2004), "La sustitución de importaciones en las industrias de alta tecnología: Raúl Prebisch renace en Asia". *Revista de la Cepal*, *El desarrollo económico en los albores del siglo XXI*, Bogotá, Alfaomega.

Amsden, A. H. (1992), "Asia's next giant: South Korea and late industrialization". Oxford University Press on Demand.

Aucélio, J.G., Péret de Sant'Ana, P.J. (2006), "Trinta anos de políticas públicas no Brasil para a área de biotecnologia". *Parcerias Estratégicas*, 23, MCT/CGEE, Brasília.

Azpiazu, D. (1999), "La industria farmacéutica. Las estructuras oligopólicas frente a la desregulación y la apertura de la economía" en Azpiazu (comp.) *La desregulación de los mercados. Paradigmas e inequidades de las políticas del neoliberalismo*, Ed. Norma.

Azpiazu, D. & Nochteff, H. (1995), "El desarrollo ausente: restricciones al desarrollo neoconservadorismo y élite económica en la Argentina: ensayos de economía política". Tesis grupo editorial Norma.

Bain, J. S. (1962), "Barriers to New Competition", Cambridge, MA: Harvard U.

Bastos, P. do Nascimento, C. Costa, L. (2016), "Janelas de oportunidades e inovação tecnológica na indústria brasileira de medicamentos", *Cad. Saúde Pública*, 32(2)

Bell, M., & Pavitt, K. (1995), "The development of technological capabilities", En Irfan ul Haque (Ed.), *Trade and international competitiveness. Economic Development Institute.* Washington: The World Bank.

Berkowitz, S., Engen, J., Mazzeo, J. and Jones, G. (2013), "Analytical Tools for Characterizing Biopharmaceuticals and the Implications for Biosimilars." *Nature Reviews Drug Discovery* 11 (7): 527–40. doi: 10.1038/nrd3746.

Bianchi, C. (2013), "A Indústria Brasileira de Biotecnologia: montando o quebra-cabeça." *Revista Economia & Tecnologia.* 9(2), 99-116

Bianchi, C. (2016), "Brazilian Health Biotechnology Innovation System: an essay about the public policy rationale", *Fronteiras: Journal of Social, Technological and Environmental Science,* 5 (1).

Bianchi, C., Stezano, F. y Torres, C. (2014), "Apuntes metodológicos para estudios sobre biotecnología en América Latina". Red de estudios sobre Biotecnología en América Latina (Red-BIO): Buenos Aires, inédito.

Bisang, R., Díaz, A., Gutman, G. E., Lavarello, P., & Sztulwark, S. (2006). "Biotecnología y desarrollo: un modelo para armar en la Argentina". Prometeo Libros, Buenos Aires.

BNDES (2014), "BNDES renova o Profarma e amplia apoio à biotecnologia". Disponível em http://www.bndes.gov.br/wps/portal/site/home/imprensa/noticias/conteudo/20130411_profarma.

Bonofiglio N y M.Grinsberg (2012), "La Industria Farmacéutica Argentina", *Documento* del Proyecto *Políticas regionales de innovación en el Mercosur. Obstáculos y oportunidades*, IDRC-REDES-CEFIR.

Brasil (1999). "Leí de genéricos" http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9787.htm.

Caliari, T. Rapini, M. (2014), "A Infraestrutura Científica em Saúde". In: De Negri, F. Squeff, F. (Orgs) *Sistemas setoriais de inovação e infraestrutura de pesquisa no Brasil*. IPEA-FINEP, Brasília, 115-168.

Capanema, L., Palmeira, P., Pieroni, J. P. (2008), "Apoio do BNDES ao complexo industrial da saúde: a experiência do Profarma e seus desdobramentos" BNDES Setorial, 27, 3-20,

Casalet, M. (2010), *Velos y desvelos entre el pode y la ciencia*, Innovación RICEC, 3 (1), pp. 1-15.

Cassiolato, J., Zucoloto, G., Rapini, M., Antunes, S. (2011), "The recent evolution of the Biotech local innovation system of Minas Gerais: university, local firms and transnational corporations", in: Göransson B. e Palsson, M. (2011). *Biotechnology and Innovation System. The Role of Public Policy.* Edward Elgar, Chentelham, UK. IDRC, Ottawa.

Caves, R. E., & Porter, M. E. (1977). "From entry barriers to mobility barriers: Conjectural decisions and contrived deterrence to new competition", *The quarterly journal of economics,* pp. 241-261.

Cefis, E; Ciccarelli, M. y Orsenigo, L. (2006). "Heterogeneity and firm growth in the pharmaceutical industry", en: Mariana Mazzucato y Giovanni Dosi (eds.), *Knowledge accumulation and industry evolution. The case of pharma-biotech*, pp. 163-207, Cambridge University Press: Cambridge.

Centro de Estudios para la Producción CEP (2008), "La industria farmacéutica argentina goza de buena salud", *Secretaría de Industria, Comercio y PyME*, Buenos Aires.

CEPAL (2016), "Panorama de la Inserción Internacional de América Latina y el Caribe 2016: la región frente a las tensiones de la globalización". Santiago de Chile.

Challener, C. (2015), "Single use and modular technologies plus continuous manufacturing are increasingly important to biopharma scaleup and tech transfer". *BioPharm International*, Volume 28, Issue 6, pg 20-23

Chandler, A. D. (1991), "The functions of the HQ unit in the multibusiness firm", *Strategic management journal*, *12* (S2), 31-50.

Chandler, A. D. (1994), "The competitive performance of US industrial enterprises since the Second World War", *Business History Review*, *68* (01), 1-72.

Chandler, A. D. (2009), "Shaping the industrial century: The remarkable story of the evolution of the modern chemical and pharmaceutical industries" (Vol. 46). Harvard University Press.

Chaturvedi, S. (2007), "India Innovation Systems and Emergence of Biopharmaceutical Sector: Issues and Prospects", *Research and Information System for Development Countries (RIS)*. RIS Discussion Papers #124. New Delhi, India. Available at: http://ris.org.in/images/RIS_images/pdf/dp124_pap.pdf.

Chesnais, F. (1979), "Capital financier et groupes financiers, recherche sur l'origine des concepts et leur utilisation actuelle en France", in: *Internationalisation des banques et des groupes financiers*, Colloque du cerem, Paris, Ed. du cnrs.

Chesnais, F. (1981), "Biotechnologie et modifications des structures de l'industrie chimique: quelques points de repère". *Revue d'économie industrielle*, *18*(1), 218-230.

Chesnais, F. (1985), "L'industrie pharmaceutique dans la crise", *Revue d'économie industrielle*, 31(1), 79-99.

Chowdhury, P. R. (2011), "Outsourcing biopharma R&D to India", Biohealthcare Publishing. Ltd. Oxford, Great Britain.

CILFA, Cámara Industrial de Laboratorios Farmacéuticos Argentinos (2016), "Escenario y perspectivas de la industria farmacéutica nacional 2016-2018", Buenos Aires.

Cimoli, M., Dosi, G., Nelson, R., & Stiglitz, J. (2006), "Institutions and policies shaping industrial development: an introductory note". *LEM Papers Series*, 2, 2006-02.

Cimoli, M. y Dossi, G. (1995),"Technological Paradigms, Patterns of Learning and Development: An Introductory Roadmap," *Journal of Evolutionary Economics*, 5 (3), pp. 243-268.

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.

Consoli, D. y Mina, A. (2009), "An evolutionary perspective on health innovation systems", *Journal of Evolutionary Economics*, *19* (2), 297.

Coriat, B., Orsi, F., Weinstein, O. (2003), "Does Biotech Reflect a New Science-based Innovation Regime?", *Industry & Innovation*, 10 (3) 231 – 253.

Corona, J., (2006), "Human capital formation: the role of science and technology

policy. A case study in the Mexican biotechnology sector", Tesis doctoral, Faculty of Humanities, Manchester Business School: University of Manchester.

Correa, C., (2006), "Implications of bilateral free trade agreements on access to medicines" en *Bulletin of World Health Organization*, vol. 84 n.5, Genebra.

Costa, L. S., Gadelha, C. Metten, A. (2012), "Saúde e desenvolvimento no Brasil: estado da arte e desafíos", *Jornada nacional de economia da saúde.* http://abresbrasil.org.br/sites/default/files/trabalho_34.pdf.

Croughan, M., Konstantinov, K. B., y Cooney, C. (2015), "The future of industrial bioprocessing: Batch or continuous?", *Biotechnology and bioengineering*, 112(4), 648-651.

Das, P. (2009), "Innovation, access and the public´s health: intellectual property rights in Mexico", *Law and Business Review of the Americas*, 15 (2), pp. 405-423.

De María y Campos, M. (1977), "La industria farmacéutica en México", *Comercio Exterior*, 27 (8), pp. 888-912.

Delapierre, M. y Mytelka, L. K. (1988), "Décomposition, recomposition des oligopoles ", *Economies et Société*, série, 31.

Delapierre, M. y Mytelka, L. K. (2003), "Cascades d'innovations et nouvelles stratégies oligopolistiques", *Revue d'économie industrielle*, 103(1), 233-252.

Department of Biotechnology (2015), "National Biotechnology Development Strategy 2015-2020", Department of Biotechnology, Ministry of Science & Technology, Government of India.

Diaz A., Krimer, A. y Medina, D (2006), "Salud humana: de la industria farmacéutica a los biofármacos" en Bisang et al. (comp), *Biotecnología y Desarrollo. Un modelo para armar*, Prometeo, Buenos Aires.

Dirk, J. (2013), "The Reconfiguration of a Latecomer Innovation System: Governing Pharmaceutical Biotechnology Innovation in South Korea", Frankfurt; Peter Lang Pub.

Dosi, G. (1988), "The nature of the innovative process" en Dosi, G., Freeman, C., Nelson, R., Silverberg, G., & Soete, L. (1988), *Technical Change and Economic Theory Innovation as an interactive process: from user-producer interaction to the national system of innovation.* Pinter, London.

Dosi, G. (1988), "Sources, procedures, and microeconomic effects of innovation", *Journal of economic literature*, 1120-1171.

Dosi, G., Teece, D., & Winter, S. (1991), "Towards a Theory of Firm Coherence", *Technology and the Enterprise in an Historical Perspective*, Oxford.

Dosi, G., Teece, S., y Winter, G. (1990), "Les frontières des enterprises". *Revue d'Economie Industrielle, 1er trimestre*.

Dosi, G., (1982). "Technological paradigms and technological trajectories: A suggested interpretation of the determinants and directions of technical change", *Research Policy, 11* (3), pp. 147-162.

Economic Commission for Latin America and the Caribbean (ECLAC) (2016), "Panorama de la Inserción Internacional de América Latina y el Caribe 2016: la región frente a las tensiones de la globalización", Santiago, Chile.

"Encuesta Nacional de Dinámica de Empleo e Innovación ENDEI, Principales

Resultados 2010-2012" (2015), *Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva*, Buenos Aires

Estrada, E. (2010), "Competencia económica", en Alejandro Castañeda (ed.), *Los grandes problemas de México, Microeconomía*, pp. 123-174, El Colegio de México: Ciudad de México.

Fernández Bugna, C. y Porta, F. (2013), "La industria farmacéutica en la Argentina", en Stumpo G y Rivas D (Comp), *La industria argentina frente a los nuevos desafíos y oportunidades del siglo XXI,* Cepal, Naciones Unidas.

Ferrer, M., Thorsteinsdóttir, H., Quach, U., Singer, P., y Daar, A. (2004), "The scientific muscle of Brazil's health biotechnology", *Nature Biotechnology*, 22 (12), DC8–DC10.

Financial Times (2015), "Indian drugs: not what the doctor ordered", 9th September 2015. Available at: https://next.ft.com/content/de0ca3f4-5581-11e5-97e9-7f0bf5e7177b.

Finep (2015), "A Transformação da Finep 2011-2014". Finep, Rio de Janeiro, 2015.

Fransman, M. (1986), "Technology and economic development", Westview Press.

Freeman, C. y Pérez, C. (1988), "Structural crises of adjustment, business cycles and investment behavior", en Dosi et al, *Technical Change an Economy Theory*, Pinter Publisher, London.

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp) (2011), "Capítulo 11: Indicadores de CT&I em Saúde no Estado de São Paulo", en: *Indicadores de ciência, tecnologia e inovação em* São Paulo 2010, São Paulo: FAPESP, 2011.

Gadelha, C., Costa, L., Maldonado, J. (2012), "O complexo econômico-industrial da saúde e a dimensão social e econômica do desenvolvimento". *Revista de Saúde Pública*, *46*(1), 21-28.

Gadelha, C. (2006), "Desenvolvimento, complexo industrial da saúde e política industrial". *Revista de saúde pública*, *40*, 11-23.

Gadelha, C. (2003), "O complexo industrial da saúde e a necessidade de um enfoque dinâmico na economia da saúde" en *Ciência e Saúde Coletiva.* 8 (2):521-535.

Gerschenkron, A. (1968), "El atraso económico en perspectiva histórica", *Investigación Económica* Vol. 28, N° 111/112. Junio-diciembre, UNAM, México.

Gilbert, R. J. (1989), "Mobility barriers and the value of incumbency", *Handbook of industrial organization*, *1*, 475-535.

Gonsen, R. (1998), "Technological capabilities in developing countries. Industrial biotechnology in Mexico", MacMillan Press: Londres.

Grebel, T (2011), "Innovation and Health: Theory, Methodology and Applications", Edward Elgar Publishing: Cheltenham.

Guennif, S. y Ramani, S. (2012), "Explaining divergence in catching-up in pharma between India and Brazil using the NSI framework". *Research Policy*, *41*(2), 430-441.

Guiñazú, S. y Martínez Correa, J. (2017), "Impacto del apoyo público al sector farmacéutico entre 2011 y 2015: una aproximación empírica a través del método de control sintético", *VIII Congreso Nacional de Estudiantes de Postgrado en Economía*, Bahía Blanca.

Gutman, G. (2015), "El mercado global de biosimilares. Dinámica reciente, estrategias empresariales", Proyecto PICT-CEUR, CEUR-CONICET.

Gutman, G. y Lavarello, P. (2011), "Formas de organización de las empresas biotecnológicas en el sector farmacéutico argentino", *Desarrollo Económico: Revista de Ciencias Sociales*, 81-105.

Gutman, G. y Lavarello, P. (2012a), "Building Capabilities to Catch up with the Biotechnological Paradigm. Evidence from Argentina, Brazil and Chile Agro-Food Systems", *International Journal of Learning and Intellectual Capital* 9 (4): 392–412. doi:10.1504/IJLIC.2012.049616.

Gutman, G. y Lavarello, P. (2013), "Nuevos paradigmas, estrategias de los grupos biotecnológicos líderes a nivel internacional y oportunidades para empresas en Argentina", Workshop *Desafíos internacionales y nacionales para el diseño de políticas en el sector de biotecnología*, FLACSO-México: Ciudad de México.

Gutman, G. y Lavarello, P. (2012b), "Formas de organización de las empresas biotecnológicas en el sector farmacéutico argentino" en *Desarrollo Económico* Nº 201, IDES, Buenos Aires, ISSN 0046-001X, pp 81-104.

Gutman, G., y Lavarello, P. (2014a), "Biopharmaceuticals and firm organization in Argentina. Opportunities and challenges", en *International Journal of Technology and Globalisation*, Elsevier.

Gutman, G. y Lavarello, P., (2014b), "Biotecnología Industrial en Argentina. Estrategias empresariales frente al nuevo paradigma", Letra Prima, CEUR-CONICET, CABA, E-Book. ISBN 978-987-1301-73-7

Gutman, G., Robert, V., (2016), "La transferencia tecnológica en los orígenes de la moderna biotecnología en Argentina: el caso de la articulación de Zelltek con la Universidad Nacional del Litoral Santa Fe, Argentina" en Garrido Noguera y García Pérez de Lema, Coord, *Vinculación de las universidades con sectores productivos. Casos en Iberoamérica*. Vol. 2.Colección Idea Latinoamericana Digital

Guzmán, A., y Guzmán, M. (2009), "¿Poseen capacidades de innovación las empresas farmacéuticas de América Latina? La evidencia de Argentina, Brasil, Cuba y México", *Economía: teoría y práctica*, 1 (1), pp. 131-173.

Hambor, J. E. (2012), "Bioreactor design and bioprocess controls for industrialized cell processing", *BioProcessInt*, 10(6), 22-33.

Hikino T. y Amsdem A. (1995), "La industrialización tardía en perspectiva histórica", *Desarrollo Económico* N° 137, Buenos Aires.

Hirschman, A. (1968), "La Economía Política de la Industrialización a través de la sustitución de Importaciones en América Latina" en *El Trimestre Económico*, Vol. 35 N° 140.

Hirschman, A. (1980), "Auge y ocaso de la teoría económica del desarrollo" en *El Trimestres Económico*, 47(4), N°188. FCE.

Hoffman, J. M., Li, E, y Stevenson, J. G. (2012), "Preparing for biosimilars: Scientific, regulatory, and practice management issues for pharmacists", *Live webcast, 47th ASHP Midyear Clinical Meeting and Exhibition, Las Vegas, December 3, 2012*. Disponible en: www. ashpadvantagemedia.com/downloads/handout_biosimilars.pdf. Acceso 26 de febrero de 2013.

Hopkins, M., Nightingale, P., Kraft, A. y Mahdi, S., (2007), "The myth of the biotech revolution: An assessment of technological, clinical and organisational change". *Research Policy* 36, 566–589.

Huzair, F. y Kale, D. (2015), "Biosimilars and the long game", *Trends in biotechnology*, *33*(5), 250-252.

Hwang, S., (2015), "Latecomers' science-based catch-up in transition: the case of the Korean pharmaceutical industry", *Doctoral thesis (PhD)*, University of Sussex.

IBEF (2011), "Formula of Success. Emerging trends in Biosimilars in India", *India Brand Equity Foundation (IBEF)*. Available at: http://www.ibef.org/download/Biosimilars-in-India-30312.pdf.

IMS Health (2013), "Biosimilars and Non Original Biologics: new developments, expanded market opportunities", STEFANO DI BIASE, Consultant Thought Leadership, IMS HEALTH.

IMS Health (2016), "Surge on biosimilars to drive significant change in Health Systems costs", IMS.

Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) (2016), "Estadísticas a propósito de la industria farmacéutica", INEGI: Ciudad de México.

Kale, D. y Huzair, F. (2015), "Evaluation of creative imitation under the TRIPS compliant patent regime: Development of biosimilar capabilities in the Indian pharmaceutical sector", en: *Atlanta Conference on Science and Innovation Policy, 2015*, 17-19 September 2015, Atlanta, GA.

Katz, J. (1997), "Apertura económica y desregulación en el mercado de medicamentos", CEDPAL-IDRC, Alianza Editorial, Santiago de Chile.

Kedron, P. y Bagchi-Sen, S., (2012),"Foreign direct investment in Europe by multinational pharmaceutical companies from India", *Journal of Economic Geography*, 12: 809-839.

Kim, L. (1990), "Imitation to Innovation. The Dynamics of Korea's Technological Learning", HBS Press.

Kim, L. (1997), "Imitation to Innovation: The Dynamics of Korea's Technological Learning", Harvard Business Press.

Kim, L. (2001), "The Dynamics of Technological Learning in Industrialization", International Social Science Journal, Volume 53, Issue 168, June.

Klepper, S. (1997), "Industry life cycles", *Industrial and Corporate Change*, 6 (1), pp. 145-81.

Lavarelllo, P. y Gutman, G. (2016), "Otra víctima de la política industrial oficial. La industria farmacéutica nacional en riesgo", *Revista Coyuntura y Desarrollo*, Nº371, FIDE.

Lavarello, P. y Sarabia, M. (2015), "La política industrial en la Argentina durante la década de 2000", CEPAL, Oficina Buenos Aires. http://repositorio.cepal.org/handle/11362/39886

Lavarello, P. y Mancini, M. (2017), "Política Industrial y recuperación manufacturera en Argentina" en Cimoli, M., Castillo, M., Porcile, G., & G. Stumpo (editores), *Politicas Industriales y tecnológicas en America Latina*, Cepal (en Prensa).

Lavarello, P. (2014), "Convergencia de paradigmas biotecnológicos y estrategias de los grupos líderes mundiales", *Problemas del desarrollo*, 45 (177), 9-35.

Lavarello, P. (2016), "Corporate knowledge diversification in the face of technological complexity: The case of industrial biotech", *Structural Change and Economic Dynamics*.

Lavarello, P., Goldstein, E. y Pita, J. (2017), "Sustitución de Importaciones en la Industria Biofarmacéutica Argentina: Una Estrategia con Blanco Móvil", *Journal of technology management & innovation, 12* (1), 84-92.

Lee, K., y Lim, C. (2001), "Technological regimes, catching-up and leapfrogging: findings from the Korean industries", *Research policy*, 30(3), 459-483.

Levis, M. (2014), "Estudio sobre las condiciones regulatorias y competitivas para las principales moléculas biotecnológicas en el sector salud", *Proyecto PICT-CEUR, CEUR-CONICET.*

Lundvall, B. A., (1988), "Innovation as an interactive process: from user-producer interaction to the national system of innovation", *1988*, 349-369.

Lundvall, B. A., (1992), "National innovation system: towards a theory of innovation and interactive learning". *Pinter, London*.

Malerba, F. y Nelson, R., (2011), "Learning and catching up in different sectorial systems: evidence from six industries", *Industrial and Corporate Change (2011) 20 (6)*, pp. 1645-1675.Niosi, 2011;

Marengo, L., Pasquali, C., Valente, M., y Dosi, G., (2012), "Appropriability, patents, and rates of innovation in complex products industries", *Economics of Innovation and New Technology*, 21, (8), pp. 753-773.

Marques, R. y Gonçalves Neto, C. (2007), "The Brazilian System of Innovation in Biotechnology: a preliminary study" *Journal of Technology Management & Innovation*, 2(1). 55-63

Mazzucato, M. y Dosi, G. (eds.) (2006), "Introducción a Knowledge accumulation and industry evolution. The case of pharma-biotech", pp. 1-18, Cambridge University Press: Cambridge.

McCamish, M. y Woollett,. G. (2012), "The state of the art in the development of biosimilars", Clin Pharmacol Ther 2012; 91(3):405–417.

McKelvey, M. y Orsenigo, L. (2006), "The economics of biotechnology", *Edward Elgar Publishing*: Londres.

Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI) (2011), "Estratégia Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação (ENCTI) 2012-2015". *Brasília: Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação,* 2011.

Ministerio da Saúde (MS) (2012) Portaria Nº 837, de 18 de abril de 2012.

Ministerio da Saúde (MS) (2013), "Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo". http://u.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/sctie/pdp.

Moorkens, E., Jonker-Exler, C., Huys, I., Declerck, P., Simoens, S., y Vulto, A. (2016), "Overcoming barriers to the market access of biosimilars in the European Union: The case of biosimilar monoclonal antibodies", *Frontiers in Pharmacology*, 7, 193.

Morales, A. y Amaro, M., (2016), "Sistema sectorial de innovación biotecnológica

en México: análisis y caracterización de sus principales componentes", *Redes*, 22 (42), pp. 13-40.

Morin, F. (1974), "La structure financière du capitalisme français", *Paris, Calmann-Lévy*.

Mroczkowski, T. (2012), "The New Players in Life Science Innovation: Best Practices in R&D", from *Around the World. Financial Times Press*. United States.

Mueller, L. and Anand, N. (2014), "An Overview of Biosimilars and the Biosimilar Pathway in India". *Bric Wall Blog*. Available at: https://bricwallblog.wordpress.com/2014/05/21/an-overview-of-biosimilars-and-the-biosimilar-pathway-in-india/

Munos, B. (2006), "Can open-source R&D reinvigorate drug research?", *Nature Reviews Drug Discovery*, 5(9), 723-729.

Munos, B. (2009), "Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation". *Nature Reviews Drug Discovery*, 8(12), 959-968.

Mytelka, L. K. (2006), "Pathways and policies to (bio) pharmaceutical innovation systems in developing countries". *Industry and Innovation*, *13*(4), 415-435.

Nelson, R y Wright, G. (1992), "The Rise and Fall of American Technological Leadership: The Postwar Era in Historical Perspective", en *Journal of Economic Literature*, Vol. XXX, december.

Nelson, R. (1991), "Why do firms differ, and how does it matter?", *Strategic management journal*, 12(S2), 61-74.

Niazi, S. (2016), "Biosimilars and interchangeable biologics. Strategic elements". *CRC Press y Taylor & Francis Group*: Boca Raton, Florida.

Niosi, J. (2011), "Catching up and leapfrogging in biopharmaceuticals The (slow) rise of emerging countries" *GLOBELICs*, Buenos Aires.

Niosi, J. (2012), "Innovation and development through imitation (In praise of imitation)", *International Schumpeter Society, Brisbane*, Australia, July 2-5.

Niosi, J., Bas, T. y Flores, J. (2013), "Biopharmaceuticals in LatinAmerica: challenges and opportunities*", Innovation and Development*, 3 (1), pp. 19-36.

Ocampo, J. A., (2009), "Los paradigmas del desarrollo en la historia latinoamericana", *Facultad de Ciencias Económicas y Administración*, Universidad de la República, Montevideo.

OECD (2006), "Innovation in Pharmaceutical Biotechnology: Comparing National Innovation Systems at the Sectoral Level", OECD.

OECD (2005), "A framework for biotechnology statistics". OCDE.

OECD (2009), "The bioeconomy to 2030. Designing a policy agenda", OECD: París.

OECD (2016), "Key Biotechnology Indicators", recuperado de http://oe.cd/kbi [última consulta: 15 de marzo de 2017].

Orsenigo, L., Pammolli, F. y Riccaboni, M. (2001), "Technological change and network dynamics. Lessons from the pharmaceutical industry". *Research Policy* 30. 485–508.

Palmeira Filho, P.L. y Capanema. L.X.L. (2010), "A cadeia farmacêutica nacional e o desafio da inovação: possibilidades para a atuação do BNDES e outros agentes". XXX *Encontro Nacional de Engenharia de Produção. Maturidade e desafios da*

Engenharia de Produção: competitividade das empresas, condições de trabalho, meio ambiente. São Carlos, SP, 12 a15 de outubro de 2010.

Paranhos, J. (2012), "Interação entre empresas e instituições de ciência e tecnologia: o caso do sistema farmacêutico de inovação brasileiro", Rio de Janeiro: EdUERJ, 2012.

Patel, P y Pavitt. K. (1995), "Patterns of Technological Activity: their Measurement and Interpretation". *Handbook of the Economics of Innovation and Technical Change. Basil Blackwell. Oxford and Cambridge Mass*, pp. 14-51.

Peirano, F. (2013), "El complejo productivo de bienes de capital", En: *La industria argentina frente a los nuevos desafíos y oportunidades del siglo XXI*. Santiago: CEPAL, 2013. pp. 61-100. LC/L. 3637.

Pérez, C. y Soete, L., (1988), "Catching up in Technology: Entry Barriers and Windows of Opportunity." In *Technical Change and Economic Theory*, edited by Giovanni Dosi, Chistopher Freeman, Richard Nelson, Gerald Silverberg, and Luc Soete, Priter (Ed).

Pérez, C. (2001), "Cambio tecnológico y oportunidades de desarrollo como blanco móvil", *Revista de la Cepal*, N° 75, diciembre, pp. 115-136.

Pérez, C. (2003), "Technological change and opportunities for development as a moving target", *Trade and Development: Directions for the 21st Century*, 100.

Pimentel, V., Gomes, R., Landim, A., Maciel, M., Pieroni, J.P. (2013), "O desafio de adensar a cadeia de P&D de medicamentos biotecnológicos no Brasil*". BNDES Setorial, 38*, 173-211.

Pisano, G. (2002), "Pharmaceutical biotechnology.Technological innovation and economic performance", 347-365.

Pisano, G. (2006), "Science Business. The promise, the reality and the future of biotech", Harvard University Press. Boston.

Pisano, G. (2010), "The evolution of science-based business: innovating how we innovate". *Industrial and corporate change*, *19*(2), 465-482.

Pisano, G. P. y Shih, W. C. (2012), "Does America really need manufacturing", Harvard Business Review, 90(3), 94-102.

Pivetta, M. (2013), "Mais bits a serviço do DNA", Pesquisa FAPESP. São Paulo: FAPESP, fevereiro de 2013.

Plan Argentina innovadora 2020.

Portal Brasil 2016, "BNDES aprova R$ 401 milhões para a produção de remédios biotecnológicos". Publicado em 04/02/2016. Acesso em 27/jan/2017. http://www.brasil.gov.br/saude/2016/02/bndes-aprova-r-401-milhoes-para-a-producao-de-remedios-biotecnologicos.

Prebisch, R., (1961), "El falso dilema entre desarrollo económico y estabilidad monetaria", Boletín Económico de América Latina.

Prochnik, V., Britto, J., Torres, R., Hasenclever, L. (2016), "Inovação no contexto de convergência tecnológica em biotecnologia:um estudo de caso" 707-721 . In: *Anais do 1º Encontro da Nacional de Economia Industrial e Inovação***.** ISSN 2357-7592, DOI 10.5151/engpro-1enei-040

ProMexico (2012), "Industria farmacéutica. Unidad de inteligencia de negocios", Promexico: Ciudad de México.

ProMexico (2015), "Industria farmacéutica. Unidad de inteligencia de negocios", Promexico: Ciudad de México.

Proyecto CEUR-CONICET, "Estrategias innovativas frente a la difusión de la biotecnología: la industria biofarmacéutica en Argentina", 2013-2016.

Rader, R. A. (2013), "An analysis of the US biosimilars development pipeline and likely market evolution", *BioProcess Int*, 11(6).

Ray, D. (1998), "Development economics", Princeton University Press.

Reid, S., y Ramani, S. (2012), "The harnessing of biotechnology in India: Which roads to travel?", *Technological Forecasting and Social Change*, *79*(4), 648-664.

Reis, C., Pieroni, J. P. y Barros de Souza, J. (2010), "Biotecnologia para saúde no Brasil" *Biotecnologia. BNDES Setorial* 32, pp. 193-230, Set 2010.

Reuters (2015). "India risks missing boat as biosimilars shake up drug industry", 15th October 2015. Available at: http://www.reuters.com/article/us-india-biosimilars-idUSKCN0S82OQ20151014.

Rezaie, A. (2011), "Health Technology Innovation by Indigenous Enterprises in China, India and Brazil", (Doctoral dissertation, University of Toronto).

Rezaie, R., Frew, S., Sammut, S., Maliakkal, M., Daar, A. y Singer, P. (2008). "Brazilian health biotech—fostering crosstalk between public and private sectors", *Nature Biotechnology.* 26(6).

Rezaie, R., McGahan, A. M., Frew, S. E., Daar, A. S., y Singer, P. A. (2012). "Emergence of biopharmaceutical innovators in China, India, Brazil, and South Africa as global competitors and collaborators", *Health Research Policy and Systems*, 10(1), 18.

Rickwood, S., Di Biase, S. (2013). "Searching for Terra Firma in the Biosimilars and Non-original Biologics Market", London: IMS Health.

Sabatier, V., Craig-Kennard, A., Mangematin, V. (2012), "When technological discontinuities and disruptive business models challenge dominant industry logics: Insights from the drugs industry". *Technological Forecasting and Social Change*, *79* (5), 949-962.

Santarcángelo, J., Kalos, M. y Mari, M. (2016), "Complejo Farmacéutico", *Análisis Tecnológicos y Prospectivos Sectoriales ATPS*, Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva, Buenos Aires.

Schellekens, H., Moors, E. (2010) "Clinical comparability and European biosimilar regulations" *Nat Biotechnolo* 28 (1): 28-31.

Schorr, M. y Porcelli, L. (2014). "La industria electrónica de consumo en Tierra del Fuego. Régimen promocional, perfil de especialización y alternativas de desarrollo sectorial en la posconvertibilidad", IDAES/UNSAM, *Documentos de Investigación Social*, (26).

Secretaría de Salud (SS) (2005), "Hacia una política farmacéutica integral para México", Secretaría de Salud: Ciudad de México.

Shadlen, K., Fonseca, E. (2013), "Health Policy as Industrial Policy: Brazil in Comparative Perspective". *Politics and Society*, US, 41(4), 560 - 586.

Shadlen, Kenneth. 2009. "The Politics of Patents and Drugs in Brazil and Mexico: The Industrial Bases of Health Policies", *Comparative Politics*, 42 (1), pp. 41-58.

Silva, R., Caliari, T. (2017), "Indústria Farmacêutica no Brasil: Evolução Histórica, Capacitação Competitiva e Políticas Industriais". *Revista Economia Ensaios*, *31*(1).

Silveira et al. (2004), "Evolução recente da biotecnologia no Brasil". Texto para Discussão, n. 114, fev. 2004 Campinas: IE/UNICAMP n. 114, fevereiro de 2004.

Srinivas, S. (2006), "Industrial Development and Innovation: Some Lessons from Vaccine Procurement". *World Development* Vol. 34, No. 10, pp- 1742-1764.

Srinivas, S. (2012), "Market menagerie. Health and Development in Late Industrial States", Stanford University Press, Stanford.

Stezano, F. (2016), "Relevamiento de actividades de biotecnología en empresas en México", Proyecto de Investigación de Ciencia Básica, Secretaría de Educación Pública (SEP) y Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), inédito.

Stigler, G. J. (1958). "The economies of scale", *The Journal of Law and Economics*, 1, 54-71.

Sylos Labini, P. (1965), "Oligopolio y progreso técnico", Barcelona. *Oikos-Tau*.

Teece, D. J. (1986). "Profiting from technological innovation: Implications for integration, collaboration, licensing and public policy", *Research policy*, 15(6), 285-305.

Thakur, D. (2015), "A new class of drugs is here- but India is dangerously inept at dealing with them". Available at: http://scroll.in/article/754277/a-new-class-of-drugs-is-here-but-india-is-dangerously-inept-at-dealing-with-them**.**

Thomson Reuters, (2014), "Biosimilars: A Global Perspective of a New Market Opportunities, Threats and Critical Strategies", en http:// www. reuteres.com.

Thorp, R., et al (1998), "Progreso, pobreza y exclusión: una historia económica de América Latina en el siglo XX", *Econometric Society*, Evanston, Ill.(EUA)., 1998.

Thorsteinsdóttir, H., UyenQuach, A., Daar S. y Singer, P. (2014) "Conclusions: promoting biotechnology innovation in developing countries" *Nature Biotechnology*, Vol 22, Supplement

Torres Freire, C. (2014), "Biotecnologia no Brasil: uma atividade econômica baseada em empresa, academia e Estado". Tese de Doutorado, FFLCH, Universidade de São Paulo, São Paulo.

Torres Freire, C., Golgher, D., Callil, V. (2014), "Biotecnologia em saúde humana no Brasil: Produção científica e pesquisa e desenvolvimento". *Novos Estudos* – CEBRAP, n.º 98, mar. São Paulo.

Torres, R., Hasenclever, L. (2016), "Technological Capability Building in the Brazilian Pharmaceutical Industry", *Latin American Business Review*, 17:3, 223-244

Torres, S. y Gutiérrez, J. (2009), "Mercado farmacéutico en México: tamaño, valor y concentración", *Revista Panamericana de Salud Pública*, 26 (1), pp. 46–50.

Trejo, S. (coordinador) (2010), "La biotecnología en México: situación de la biotecnología en el mundo y situación de la biotecnología en México y su factibilidad de desarrollo", Centro de Investigación en Biotecnología Aplicada del Instituto Politécnico Nacional (CIBA-IPN): Tlaxcala, México.

Urbiztondo S., Cont, W. y Panadeiros, M. (2013), "La competencia en el segmento upstream de la industria farmacéutica argentina", Documento de Trabajo 121, FIEL.

Vargas, M. (2009), "Documento Setorial: Farmacêutica", Projeto Perspectivas do Investimento no Brasil. Sistema Produtivo: Complexo industrial da saúde. BNDES. UFRJ. Unicamp. Rio de Janeiro.

Vargas, M., Almeida, A. y Guimarães, A. (2016), "Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDPS-MS): contexto atual, impactos no sistema de saúde e perspectivas para a política industrial e tecnológica na área da saúde", Iniciativa Brasil Saúde Amanhã, *Micro-oficina sobre Parcerias para Desenvolvimento Produtivo*. Fiocruz. Rio de Janeiro. Agosto de 2016.

Vargas, M. y Bianchi, C. (2013), "Incorporação da rota biotecnológica na indústria farmacêutica brasileira: desafios e oportunidades", Relatório de Acompanhamento Setorial. Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial – ABDI. Brasilia.

Vargas, M., Gadelha, C., Costa, L., y Maldonado, J. (2012), "Inovação na indústria química e biotecnológica em saúde: em busca de uma agenda virtuosa". *Revista de Saúde Pública*, *46* (spe), 37-40.

Vermasvuori, R., y Hurme, M. (2011), "Economic comparison of diagnostic antibody production in perfusion stirred tank and in hollow fiber bioreactor processes", *Biotechnology progress*, 27(6), 1588-1598.

Vernon, R. (1966), "International investment and international trade in the product cycle", *The quarterly journal of economics*, 190-207.

Walsh, G. (2014), "Biopharmaceutical benchmarks", *Nature Biotechnology*, 32, pp. 992-1000.

Walsh, J., Arora, A. y Cohen, W. (2006), "The effects of research tool patents and licensing on biomedical innovation", en Mariana Mazzucato y Giovanni Dosi (eds.), *Knowledge accumulation and industry evolution. The case of pharma-biotech*, pp. 277-326, Cambridge University Press: Cambridge.

Wield, D., Chataway, J. y Bolo, M. (2010), "Issues in the political economy of agricultural biotechnology", *Journal of Agrarian Change*, 10 (3), pp. 342-366.

Wong, J., (2004). "From Learning to Creating: Biotechnology and the Postindustrial Developmental State in Korea", *Journal of East Asian Studies*, 4(3), 491–517.

Zuñiga, M., Guzmán, A. y Brown, F. (2007), "Technology acquisition strategies in the pharmaceutical industry in Mexico", *Comparative Technology Transfer and society*, 5 (3), pp. 274-296.

Acerca de los autores

Carlos Bianchi, Doctor en Economía por la Universidad Federal de Río de Janeiro, Brasil. Profesor Agregado del Instituto de Economía, FCEA, Universidad de la República, Uruguay. Sus principales líneas de investigación son: innovación en salud humana; y comportamiento innovador y organización de las empresas.

Alberto Díaz, Lic. Ciencias Químicas Universidad de Buenos Aires. Profesor en la carrera de especialización en biotecnología industrial. (CEBI). Ex Director del Centro de Biotecnología Industrial del INTI. Ex Director de la carrera Licenciatura en Biotecnología. Universidad Nacional de Quilmes. 1997-2003. Ex Director de BioSidus SA - 1980 a 1992. Autor de numerosos libros y artículos sobre la problemática de la biotecnología.

Graciela Elena Gutman, Licenciada en Economía Política, Diploma de Honor, FCE-UBA. Estudios de Doctorado Universidad Central de Venezuela. Investigadora Principal del CONICET. Directora del Área de Economía Industrial y de la Innovación, CEUR-CONICET. Vice-Directora del CEUR-CONICET entre 2008 y febrero de 2015. Sus principales líneas de investigación son la economía de la innovación y cambio tecnológico; sistemas y cadenas agroalimentarias e industriales, empresas transnacionales y desarrollo territorial.

Santiago Eduardo Juncal, Licenciado en Economía mención *cum laude* por la Universidad de Buenos Aires (UBA), Magíster en Estudios Internacionales en la Universidad Torcuato Di Tella (UTDT) y candidato a Doctor en Desarrollo Económico en la Universidad Nacional de Quilmes (UNQ). Investigador Docente del Instituto de Industria de la Universidad Nacional de General Sarmiento (UNGS) y docente de Relaciones Económicas Internacionales en la UNQ.

Pablo José Lavarello, Licenciado en Economía (UNLP), Maestría en Política Económica (UBA) y Doctor en Economía de la Universidad de Paris XIII (Francia). Investigador independiente del CONICET. Vice-director del Centro de Estudios Urbanos Regionales (CEUR), Profesor de la Maestría en Desarrollo Económico del IDAES-UNSAM y de la Facultad de Ingeniería (UNLP).

Matías Mancini, Licenciado en Economía por la Universidad Nacional de La Plata, Magíster en Economía y candidato a Doctor en la Facultad de Ciencias Económicas

de la Universidad de Buenos Aires. Becario del CONICET en el CEUR. Sus intereses de investigación son la economía de la innovación y cambio tecnológico, la economía del desarrollo con foco en América Latina.

Mariana Minervini, Licenciada en Economía por la Universidad Nacional de La Plata, magíster en Desarrollo Económico de la Universidad Nacional de San Martín (UNSAM), y candidata a doctora en Desarrollo Económico con orientación en Desarrollo Productivo, Científico y Tecnológico por la Universidad Nacional de Quilmes. Investigadora del CIECTI-MINCyT.

Federico Stezano, Doctor en Sociología por la FLACSO-México. Profesor-investigador en el Centro de Investigación Económica, Administrativa y Social del Instituto Politécnico Nacional (CIECAS-IPN) mexicano en el Programa de Maestría en Políticas y Gestión del Cambio Tecnológico. Desde 2011, es miembro del Nivel 1 del Sistema Nacional de Investigadores de CONACYT.

Sebastián Sztulwark, Doctor en Economía en la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Investigador Docente del Instituto de Industria de la Universidad Nacional de General Sarmiento (UNGS) y del CONICET. Sus áreas de investigación son la economía del conocimiento, la economía del desarrollo y la biotecnología agrícola.

Carlos Torres Freire, Doctor en Sociología, Universidad de São Paulo (USP) y Director Científico e investigador en el Centro Brasileiro de Análisis y Planeamiento (CEBRAP). Sus principales líneas de investigación son desarrollo económico, políticas públicas, ciencia, tecnología e innovación y biotecnología.

Mariel de Vita, Tesista de la carrera de Ciencias de la Comunicación, Facultad de Ciencias Sociales, Universidad de Buenos Aires. Tesina en curso: "Representaciones del barrio suburbano porteño en letras del tango canción (1917-1955)". Es Técnica Asistente del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, CONICET.