



**FACULTAD LATINOAMERICANA DE CIENCIAS SOCIALES**  
**-SEDE ACADEMICA ARGENTINA-**

**PROGRAMA**  
**DE DOCTORADO EN CIENCIAS SOCIALES**

**TITULO DE LA TESIS**

**Análisis de procesos socio-técnicos de construcción de  
tecnologías intensivas en conocimiento en la Argentina.  
Un abordaje desde la sociología de la tecnología sobre una  
empresa de biotecnología en el sector salud.  
el caso Bio Sidus S. A. (1975-2005)**

**AUTOR. Diego Aguiar**

DIRECTOR. Dr. Hernán Thomas

CO-DIRECTOR. Lic. Juan Carlos Del Bello

Enero 2011

## INDICES

Índice del Texto Principal	vi
Indice de Figuras	xi
Indice de Cuadros	xii
Indice de Boxes	xiii

### ÍNDICE DEL TEXTO PRINCIPAL

<b>Introducción</b>	1
1. El Problema	1
2. Objetivos	3
2.1. Objetivos generales	4
2.2. Objetivos específicos	4
3. Justificación	5
4. El caso	6
5. Organización de la tesis	7
<b>Capítulo 1. Marco teórico-metodológico</b>	
9	
1.1. Estado de la cuestión	9
1.2. Herramientas teórico-metodológicas utilizadas en la tesis	13
1.2.1. Marco general del abordaje	13
1.2.2. Construcción Social de la Tecnología	14
1.2.3. Teoría del Actor-Red	19
1.2.4. Economía Evolucionista	24
1.2.5. Conceptos para adecuación al contexto local	25
1.3. Método y estrategia metodológica	27
1.4. Técnicas	28
1.4.1. Técnicas de recolección de datos	25
1.4.1.1. Análisis de documentos	25
1.4.1.2. Entrevistas en profundidad	30
1.4.2. Técnicas de muestreo	31
1.4.3. Técnicas de análisis de datos	32
1.5. Más allá del caso. extrapolación y relación con procesos globales	33
1.6. Periodización de la trayectoria socio-técnica de la firma en fases	34

<b>Capítulo 2. Fase 1 (1975-1982). Desarrollo, producción y comercialización de interferón en la Argentina entre la firma de biológicos Inmunoquemia S. A. y el Instituto de Oncología Roffo, y la creación de una unidad interna de I+D en Sidus</b>	37
2. 1. Introducción	37
2.1.1. Sidus S. A.. firma farmacéutica familiar nacional mediana.	40
2.1.2. Inmunoquemia. empresa de científicos productora de biológicos.	45
2.1.3. La Sección de Cultivo de Tejidos en el Instituto de Oncología “Angel H. Roffo”. la producción de interferón en pequeña escala.	55
2.1.4. Desarrollo, producción y comercialización de un nuevo medicamento en base a interferón entre Inmunoquemia, el Instituto Roffo y Sidus.	58
2.1.5. Redefinición de tareas y conflictos entre Inmunoquemia y el Instituto Roffo.	68
2.2. Evolución del Área de Biotecnología (1980-1982)	72
2.2.1. ¿Por qué y cómo apropiarse del interferón?	72
2.2.2. “Todo lo hicimos a poncho tipo universidad”	76
2.3. Principales fenómenos socio-técnicos	80
2.3.1. Dinámica socio-cognitiva y desarrollo de productos	80
2.3.1.1. Desarrollo y producción de interferón vía cultivo de células	81
2.3.1.2. Desarrollo de interferón vía ADN recombinante	85
2.3.1.3. Análisis socio-cognitivo de las publicaciones	88
2.3.2. Organización	93
2.3.2.1. Estructura Organizacional	93
2.3.2.2. Dirección, gerenciamiento y toma de decisiones	95
2.3.2.3. Perfil, formación y dedicación del personal	97
2.3.2.4. Reclutamiento y capacitación	100
2.3.3. Red tecno-económica	101
2.4. Análisis de la Fase 1	104
2.4.1. Conversión de un proveedor en un área de I+D de una firma farmacéutica.	104
2.4.2. Dinámica socio-cognitiva.	106
2.4.3. ¿Sección interna de I+D de una empresa o laboratorio universitario?	107
2.4.4. Conversión de prestigio académico en capacidad tecno-productiva, vinculación política y recurso económico.	109
2.4.5. Transformación de redes.	111
2.4.6. Distintos significados atribuidos al Área de Biotecnología.	113
<b>Capítulo 3. Fase 2 (1983-1990). Creación y conformación de Bio Sidus como empresa ¿de biotecnología?</b>	114
3.1. Evolución de Bio Sidus entre 1983-1990	114
3.2. Principales Fenómenos Socio-Técnicos	117
3.2.1. Dinámica socio-cognitiva y desarrollos tecnológicos	117

3.2.1.1. Desarrollo y producción de interferón vía cultivo de células	118
3.2.1.2. Desarrollo de interferón vía ADN recombinante	125
3.2.1.3. Desarrollo y producción de eritropoyetina	130
3.2.1.4. Diagnósticos y otros desarrollos	133
3.2.1.5. Diseño y montaje del laboratorio	133
3.2.2. Organización	137
3.2.2.1. Estructura Organizacional	137
3.2.2.2. Dirección, gerenciamiento y toma de decisiones	141
3.2.2.3. Perfil, formación y dedicación del personal	143
3.2.2.4. Capacitación del personal	145
3.2.3. Red tecno-económica	146
3.2.3.1. Redes promovidas por el Laboratorio de Producción de interferón a través de cultivo de células	148
3.2.3.2. Redes promovidas por el Laboratorio de Ingeniería Genética para I+D de proteínas recombinantes	150
3.2.3.3. Construcción de la viabilidad “política” de la producción y comercialización de productos biotecnológicos	154
3.2.3.4. Redes promovidas por el Grupo Empresario	166
3.2.4. Aspecto económico	169
3.3. Análisis de la Fase 2	173
3.3.1. Marcos tecnológicos identificados en la firma	173
3.3.1.1. Para el grupo empresario los dos sistemas productivos “rendían”.	176
3.3.1.2. Estructura organizacional, técnicas, y artefacto ejemplar	178
3.3.1.3. ¿Es el mismo interferón?	179
3.3.1.4. Interacciones con científicos, tecnólogos y funcionarios	180
3.3.1.5. Tecno-nacionalismo vs. pragmatismo empresario	181
3.3.1.6. El otro sistema productivo	183
3.3.1.7. ¿Cómo se resolvió la disputa entre los grupos?	186
3.3.2. Dinámica socio-cognitiva	188
3.3.3. ¿Redes de Bio Sidus o de los grupos?	191
3.3.4. Conversión de prestigio académico en capacidad tecno-productiva, vinculación política y recurso económico.	196
<b>Capítulo 4. Fase 3 (1991-2005). Consolidación como empresa de biotecnología, diversificación y expansión</b>	199
4.1. Evolución de Bio Sidus entre 1991-2005.	199
4.2. Principales fenómenos socio-técnicos	203
4.2.1. Dinámica socio-cognitiva y desarrollos tecnológicos	203
4.2.1.1. Desarrollo y producción de eritropoyetina (EPO)	205
4.2.1.2. Desarrollo y producción de interferón alfa 2a y 2b	213
4.2.1.3. Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos (G-CSF)	215
4.2.1.4. Hormona de Crecimiento Humana (hGH)	217

4.2.1.5. Desarrollo y producción de interferón beta	218
4.2.1.6. Construcción de animales genéticamente modificados productores de proteínas humanas recombinantes	219
4.2.1.6.1. Primera etapa. cooperación y co-gestión entre Bio Sidus, INGEBI, IBYME y límites socio-técnicos	221
4.2.1.6.2. Segunda etapa. cooptación de recursos humanos, redefinición del artefacto y desarrollo <i>in-house</i> .	227
4.2.1.6.3. Tercera etapa. Aumento de la escala, regulaciones y propiedad	234
4.2.1.6.4. Construcción de funcionamiento a través de la divulgación	237
4.2.1.7. Terapia Génica de revascularización	240
4.2.1.7.1. Los antecedentes al proyecto. colaboración científica internacional y acumulación de capacidades en la Fundación Favalaro	240
4.2.1.7.2. Estrategia de co-gestión en I+D. La relación entre Bio Sidus y la Fundación Favalaro	243
4.2.1.8. Otros desarrollos	249
4.2.2. Organización	252
4.2.2.1. Estructura Organizacional	252
4.2.2.2. Dirección, gerenciamiento y toma de decisiones	258
4.2.2.3. Perfil, formación del personal y distribución por gerencias	259
4.2.2.4. Capacitación del personal	263
4.2.2.5. Asesores externos	264
4.2.3. Red tecno-económica	267
4.2.3.1. Relación con organismos de promoción de las actividades de ciencia y tecnología del país	269
4.2.3.2. Relación con centros de investigación y empresas para actividades de I+D	273
4.2.3.3. Organismos regulatorios y de propiedad intelectual	275
4.2.3.4. Redes de comercialización	276
4.2.3.5. Relación con organismos de propiedad intelectual	277
4.2.3.6. Redes con proveedores	275
4.2.3.7. Obtención de premios y distinciones	280
4.2.4. Aspecto económico	284
4.3. Análisis de la Fase 3	295
4.3.1. Dinámica socio-cognitiva	295
4.3.2. Mecanismos de vinculación flexibles y suma de nuevo tipo de nodos	297
4.3.3. Construcción de funcionamiento	298
4.3.4. Actividades de I+D+I de Bio Sidus y relación con organismos de promoción de la ciencia y la tecnología	300
4.3.5. El rol de los premios en la identidad de marca Sidus-Bio Sidus y la conversión de capital científico en moneda	302

<b>Capítulo 5. Conclusiones</b>	304
<hr/>	
5.1. Conclusiones sobre el caso. estilo socio-técnico de la firma	304
5.1.1. La construcción de un punto de pasaje obligatorio	304
5.1.2. Disminución del riesgo por interacción	307
5.1.3. El oxímoron. Innovación conservadora	309
5.1.4. Conversión de prestigio académico en capacidad tecno-productiva, vinculación política y recurso económico.	310
5.1.5. Tecno-nacionalismo en la firma	312
5.1.6. La paradoja. se impone el marco tecnológico del grupo desplazado	313
5.1.7. Dinámica socio-cognitiva y aprendizajes	314
5.1.8. ¿Empresa o laboratorio de investigación?	316
5.1.9. Abriendo la “caja negra” de las interacciones	317
5.1.10. ¿Bio Sidus es el resultado de las políticas públicas de promoción de la ciencia y la tecnología?	318
5.2. Algunas reflexiones teóricas sobre los tres abordajes utilizados. Construcción Social de la Tecnología (SCOT), Teoría del Actor-Red (ANT) y Economía evolucionista (EE).	321
5.2.1. ¿Por qué actúan los actores?	321
5.2.2. La teoría del actor-red (ANT) rompe con la distinción micro-macro y con la pre-existencia de un “contexto” anterior a los actores	323
5.2.3. Sobre el concepto de Funcionamiento	325
5.2.4. Sobre el trabajo de Bercovich y Katz	327
5.2.5. Las explicaciones en términos de “contexto periférico”	330
Ucronía. Que hubiera sucedido si el Estado nacional...	331
<b>Bibliografía y fuentes documentales</b>	333

## INDICE DE FIGURAS

Figura N° 1 - Relaciones entre Sidus, Inmunoquemia y el Instituto Roffo entre 1975 y 1980.
Figura N° 2 - Antonio y Miguel Argüelles, dos de los fundadores de Sidus
Figura N° 3 - Publicidades de los primeros productos de Sidus
Figura N° 4 - Planta Industrial del Laboratorio Sidus en Bernal, Pcia. de Buenos Aires
Figura N° 5 - Publicidades de SECREGAM (Ig As) de Sidus
Figura N° 6 - Nota sobre experiencia conjunta entre Instituto Roffo e Inmunoquemia
Figura N° 7 - Red de desarrollo, producción y comercialización del medicamento Inter. A11 (IFN + Ig As) entre. Inmunoquemia, el Instituto Roffo y Sidus
Figura N° 8 - Publicidad de Inter-A11
Figura N° 9 - Publicidad de IL. Inteferón Leucocitario
Figura N° 10 - Inducción de interferón en Cultivo de Leucocitos Humanos en el Área de Biotecnología (1982)
Figura N° 11 - Estructura Organizacional del Área de Biotecnología de Sidus. Años 1980-1982
Figura N° 12 - Red tecno-económica del Área de Biotecnología. Años 1980-1982
Figura N° 13 - Visita del Dr. Leloir al laboratorio Sidus
Figura N° 14 - Publicidad de Acycloferón
Figura N° 15 - Organigrama hacia fines de la década de 1980
Figura N° 16 - Seminario Interno sobre Ingeniería Genética en Bio Sidus. Año 1986
Figura N° 17 - Redes promovidas por el Laboratorio de Producción de interferón a través de cultivo de células
Figura N° 18 - Portada de la publicación. “Biotecnología Moderna. una oportunidad para Argentina”
Figura N° 19 - Publicidades del Banco de la Provincia de Buenos Aires
Figura N° 20 - Portada del Fascículo de la publicación Testimonios del BPBA
Figura N° 21. Redes promovidas por el Laboratorio de Ingeniería Genética
Figura N° 22 - Redes promovidas por el Grupo Empresario
Figura N° 23 - Acto de Creación del Foro Argentino de Biotecnología. Año 1986.
Figura N° 24 - Publicidades de Sidus y Bio Sidus
Figura N° 25 - Propaganda de Bio Sidus con lema tecno-nacionalista
Figura N° 26 - Publicidades de interferón recombinante de firmas multinacionales para el mercado argentino. Interferón alfa 2b inyectable de Schering-Plough e Interferón alfa 2a de Roche.
Figura N° 27 - Red tecno-económica de Bio Sidus durante la década de 1980
Figura N° 28 - Cámara de incubación de EPO de Bio Sidus
Figura N° 29 - Detalle de roller bottles y medio de cultivo utilizados por Bio Sidus
Figura N° 30 - Micromanipulador y Laboratorio de Clonación de Bio Sidus
Figura N° 31 - Quirófano de campo de Bio Sidus en Baradero (Pcia. de Bs. As.)
Figura N° 32 - Esquema de obtención de la vaca clonada y transgénica en Bio Sidus
Figura N° 33 - Repercusiones del Proyecto Tambo Farmacéutico

Figura N° 34 - Los inicios de la relación entre La Fundación Favaloro y Bio Sidus
Figura N° 35 - Esquema de Terapia Génica de Revascularización de Bio Sidus y Fundación Favaloro
Figura N° 36 - Organigrama de Bio Sidus hacia el 2005
Figura N° 37 - Distribución del personal por gerencia. Año 2005
Figura N° 38 - Red Tecno-económica de Bio Sidus. Años 1990-2005
Figura N° 39 - “Argentina en transformación. Si se puede. 95 casos de investigación, desarrollo tecnológico e innovación”. FONTAR, 1999”
Figura N° 40 – Premios recibidos por Bio Sidus
Figura N° 41 - Porcentaje de ventas de biofármacos en el mercado local y externo. Años 1995-2005
Figura N° 42 - Porcentaje de ventas a los principales destinos de exportación de Bio Sidus. Año 2005.
Figura N° 43 - % de gasto en I+D sobre ventas. Años 1990-2005

## INDICE DE CUADROS

Cuadro N° 1 - Ventas anuales de Inmunoquemia (en pesos)
Cuadro N° 2 - Ganancias netas anuales de Inmunoquemia (en pesos)
Cuadro N° 3 - Rentabilidad sobre ventas anuales de Inmunoquemia (en pesos)
Cuadro N° 4 - Publicaciones de investigadores integrantes del Área de Biotecnología. Años 1980-1982
Cuadro N° 5 - Formación y dedicación del personal profesional del Área de Biotecnología
Cuadro N° 6 - Significados atribuidos al Área de Biotecnología
Cuadro N° 7 - Principales líneas de desarrollo de Bio Sidus S. A. y su estado de avance en 1988
Cuadro N° 8 - Comparación hecha por Bio Sidus hacia 1987-1988 entre la EPO y el G-CSF
Cuadro N° 9 - Cantidad de Profesionales en Bio Sidus. Año 1989
Cuadro N° 10 - Cantidad de personal no profesional en Bio Sidus. Año 1989
Cuadro N° 11 - Listado de “Convenios de Vinculación Tecnológica” firmados entre CONICET y Bio Sidus. Años 1984-1988.
Cuadro N° 12- Evolución de las ventas anuales de Bio Sidus. Años 1984-1989 (en dólares)
Cuadro N° 13 - Gasto en investigación y desarrollo de Bio Sidus. Años 1986-1989 (en dólares)
Cuadro N° 14 - Evolución de la ganancia neta anual de Bio Sidus. Años 1984-1989 (en dólares)
Cuadro N° 15 - Evolución de la rentabilidad sobre ventas de Bio Sidus. Años 1984-1989 (en dólares)
Cuadro N° 16 - Evolución de la rentabilidad sobre activos de Bio Sidus. Años 1984-1989 (en dólares)
Cuadro N° 16 - Evolución del activo y el pasivo corriente y del índice de liquidez de Bio Sidus. Años 1984-1989 (en dólares).
Cuadro N° 17 - Marcos tecnológicos de la producción de proteínas en disputa durante



la década de 1980
Cuadro N° 18 - Empresas del Grupo Sidus según rama de actividad
Cuadro N° 19 - Distribución del personal por gerencia y categoría en sede Almagro (2005)
Cuadro N° 20 - Distribución del personal por gerencia y categoría en sede Bernal. Año 2005
Cuadro N° 21 - Universidades donde se formaron los profesionales de Bio Sidus. Año 2005
Cuadro N° 22 – Financiamiento (parcial) otorgado por la ANPCyT a Bio Sidus. Años 1996- 2005.
Cuadro N° 23 - Evolución de las compras de Bio Sidus a los principales proveedores. Años 2003-2005 (en dólares).
Cuadro N° 24 - Premios y distinciones obtenidas por Bio Sidus. Años 1990-2005
Cuadro N° 25 - Evolución de las ventas anuales de Bio Sidus. Años 1990-2005 (en dólares)
Cuadro N° 26 - Gasto en investigación y desarrollo. Años 1990-2005 (en dólares)
Cuadro N° 27 - Evolución de la ganancia neta anual de Bio Sidus. Años 1990-2005 (en dólares)
Cuadro N° 28 - Evolución de la rentabilidad sobre ventas de Bio Sidus. Años 1990-2005 (en dólares)
Cuadro N° 29 - Evolución de la rentabilidad sobre activos de Bio Sidus. Años 1990-2005 (en dólares)
Cuadro N° 30 - Evolución del activo y el pasivo corriente y del índice de liquidez de Bio Sidus. Años 1990-2005 (en dólares).

## **INDICE DE BOXES**

Box N° 1 - Breve historia de la industria farmacéutica
Box N° 2 - Emergencia y desarrollo del interferón en el contexto internacional. “la promesa del interferón”
Box N° 3 - Cultivo de Tejidos
Box N° 4 - El método de Kari Cantell
Box N° 5 - Interferón e Industria Farmacéutica
Box N° 6 - ADN Recombinante
Box N° 7 - El surgimiento de la Industria Biotecnológica orientada a la salud
Box N° 8 - Producción de interferón por ADN recombinante
Box N° 9 - Interferón para tratar el Cáncer
Box N° 10 - Eritropoyetina (EPO)
Box N° 11 - Políticas públicas de Biotecnología en la Argentina durante la década de 1980
Box N° 12 - Convenio comercial entre Merck Sharp & Dohm y Sidus
Box N° 13 - Industria Farmacéutica en Argentina durante la década de 1980
Box N° 14 - Mercado de Biogénicos o Biosimilares
Box N° 15 - Firmas de biogénicos de eritropoyetina (EPO)

Box N° 16 - Interferón alfa 2a y 2b
Box N° 17 - Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos (G-CSF)
Box N° 18 - Hormona de Crecimiento Humana
Box N° 19 - Interferón Beta
Box N° 20 - Breve historia de la clonación de mamíferos
Box N° 21 - Antecedentes del proyecto de clonación y transgénesis de animales en Argentina
Box N° 22 - Promoción de la innovación en el sector biotecnológico en la Argentina y creación del Fondo Tecnológico Argentino (FONTAR)
Box N° 23 - Transferencia nuclear
Box N° 24 - Proyecto de Clonado de INTA Balcarce
Box N° 25 - Nueva Ley de Patentes en Argentina
Box N° 26- Mercado de la Eritropoyetina (EPO)
Box N° 27 - Políticas económicas década de 1990
Box N° 28 - Industria farmacéutica Argentina 1990-2005

.....

## **Capítulo 4. Fase 3 (1991-2005). Consolidación como empresa de biotecnología, diversificación y expansión**

### **4.1. Evolución de Bio Sidus entre 1991-2005.**

Con la partida de la firma del grupo de los moleculares y la renuncia en 1992 de Alberto Díaz, el primer Director General de Bio Sidus, se producen una serie de cambios en la firma que dan origen a una nueva fase en su trayectoria.


El ritmo de evolución de la firma entre 1991 y el 2005 fue sostenido. Durante esta fase se abandonó la producción de interferón a través de cultivo de células y se produjo una focalización en las técnicas de la biotecnología moderna, especialmente el desarrollo, producción y comercialización de proteínas recombinantes. La firma llegó a comercializar siete proteínas recombinantes para uso en salud humana, hizo desarrollos de nuevas drogas. Las proteínas se comercializan en América latina y Asia. Pero a esto se suma que incursionó en el campo de la biotecnología vegetal y animal. Se convirtió así en una organización reconocida en la región tanto por desarrollar actividades de I+D y producción de bienes con alto valor agregado, como así también por tener una fuerte orientación hacia la exportación.

La disponibilidad de fondos, que se lograron fundamentalmente a partir de la comercialización de la eritropoyetina, conllevó el rápido crecimiento de la estructura de Bio Sidus, el área de I + D, la planta de producción de proteínas, las áreas de control de calidad, etc.

Durante la década de 1990 el grupo de empresas Sidus diversificó sus actividades y creó nuevas empresas, algunas fueron divisiones de Bio Sidus. Creó empresas dedicadas a la biotecnología vegetal y de comercialización de productos farmacéuticos y vegetales.

En el Cuadro N° 18 se presenta la estructura del grupo Sidus tal como queda conformada al finalizar esta fase.


**Cuadro N° 18 - Empresas del Grupo Sidus según rama de actividad**

Empresa	Año creación/ incorporación al grupo	Actividad
	1938	Instituto Sidus S. A. produce medicamentos éticos o bajo receta.
	1983	Bio Sidus S. A. desarrolla y produce biofármacos.
<b>SD S. A.</b>	1990	SD S. A. distribuye y comercializa productos de Sidus y Bio Sidus a las farmacias.
	1992	Vantaje es una cadena de Farmacias (franquicias) en Argentina <sup>130</sup> .
	1992	Tecnoplant S. A. es la División de Biotecnología Vegetal de Bio Sidus <sup>131</sup> . Produce bioproductos de origen vegetal, especializada en micropropagación de arándanos <sup>132</sup> .
	1995	Lasifarma S. A. se dedica a los productos de venta libre (OTC).
	1998	Tecnovital S. A. es producto de una asociación entre Tecnoplant y una empresa exportadora de arándanos de Chile y su actividad principal es la exportación de arándanos.
	2002	El Laboratorio Delta Farma S. A. comercializa productos de Bio Sidus.

<sup>130</sup> El grupo Sidus compró la exclusividad del otorgamiento de franquicias en Argentina de esta firma de origen inglés.

<sup>131</sup> Varios autores señalan que existe una sinergia entre la biotecnología aplicada a fármacos y a semillas. En este sentido se suele afirmar que la biotecnología es una economía de “flexibilidad” o de “generalidad”.

<sup>132</sup> La firma Tecnoplant fue absorbida por el grupo Sidus en 1992, pero su existencia se remonta al año 1986. Durante sus primeros años estuvo trabajando en el campo de la biotecnología vegetal, utilizando la micropropagación en frutilla, frambuesas, espárragos, kivis, yerba mate, cerezos y bananos. La micropropagación es una técnica que permite reproducir a partir de algunas células de una planta un número ilimitado de otras plantas de muy similares características.

	2004	Berries de Argentina S. A. cultiva arándanos.
---	------	---

A partir del año 1998 Bio Sidus comenzó incluso a controlar sociedades en Estados Unidos, en el año 2003 ya contaba con Bio Sidus North America Inc., Sterrenbeld Biotechnology North America Inc. y Biovacs Inc.

Además se planteó en esta fase la posibilidad de la construcción de nuevas unidades productivas en el exterior. Se avanzó en el año 2000 en la conformación de una empresa argentino-brasileña, Biolatina S. A. La misma estaría conformada por Bio Sidus S. A. y Biosintética Ltda., empresa farmacéutica de capital brasileño radicada en San Pablo. El proyecto consistía en desarrollar y producir biofármacos como insulina y vacuna para hepatitis B, entre otros. También como parte del emprendimiento, estaba previsto la construcción de una planta -especializada en procesos de fermentación- en el Parque Industrial de Riberão Preto, estado de San Pablo. El acuerdo firmado con Biosintética se frustró como consecuencia de la crisis económica y política producida en Argentina al año siguiente.

Hacia fines de la década de 1990 la firma avanzó en sus estrategias para acceder a la creciente demanda del denominado “mercado de biogénicos (o biosimilares)”, para lo cual era importante lograr simultáneamente un aumento de la escala de producción y una baja en los costos (Véase Box N° 14). Se decidió iniciar el desarrollo del modelo conocido como *molecular farming*, es decir, la utilización de animales o plantas como biorreactores para producir proteínas humanas de uso farmacéutico, con el objetivo de entrar de mejor manera en el mercado de los biogénicos de los países desarrollados. En este sentido, en el 2002 logró obtener una ternera clonada y transgénica para ser utilizada como biorreactor. Esto le otorgó una gran visibilidad a la firma tanto a nivel nacional como internacional. Además en esta fase la firma es muy reconocida por diversas razones en el ámbito nacional, por ejemplo recibe premios a la innovación y exportación, y por trabajos en salud humana. A partir del año 2000 otra estrategia que se planteó Bio Sidus para lograr ingresar al nuevo mercado de biogénicos de los países desarrollados fue hacer sociedades con firmas farmacéuticas o de biogénicos de Estados Unidos o Europa con el objetivo de comercializar tecnologías y/o productos que ha desarrollado la firma a esos países.

A medida que creció la inserción comercial de Bio Sidus en el mundo, se planteó la necesidad de realizar cambios en sus sistemas productivos para satisfacer las normas regulatorias de la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA). Los aspectos a tener en cuenta serían los vinculados tanto al diseño de la planta (disposición de las áreas, circulación del personal, calidad del piso, etc.) como a la realización de determinados procesos (validaciones, controles de calidad, etc.).

**Box N° 14**  
**Mercado de Biogénicos o Biosimilares**

Las innovaciones de productos en el sector farmacéutico, sean por síntesis química, fermentación o biotecnología, son protegidas a través de derechos de propiedad industrial, específicamente patentes de invención. Dichos productos se los denomina en el sector como “originales”. Un modo de preservar las ventajas monopólicas que otorga el sistema de patentes, más allá del plazo de vigencia del derecho de propiedad, es a través del régimen de marcas, con que se identifica al producto comercialmente. En el sector farmacéutico la marca comercial no es equivalente a la nomenclatura científica o nombre genérico. Evidentemente durante el período de protección (usualmente 20 años) el proveedor monopólico impone una marca comercial que, soportada en políticas de marketing y de los visitantes médicos, contribuye a orientar el consumo al producto original. Vencido el plazo de la patente de invención, terceros con capacidades de aprendizaje tecnológico y empresarial, logran producir el mismo producto. En el sector farmacéutico, como en ciertos casos en alimentos, la autorización de producción y comercialización la otorga el Estado (FDA en EEUU, ANMAT en Argentina). Cada vez es más común que el Estado obligue a los terceros productores, en el caso de drogas farmacéuticas, a demostrar que el producto tiene los mismos efectos terapéuticos. No necesariamente esto explica que reproduzcan la secuencia de los estudios preclínicos en alimentos y humanos, pero sí por ejemplo propiedades organolépticas, disolución y biodisponibilidad.

Por todo lo anterior, en este trabajo se utilizan las expresiones “productos originales de marca”, para identificar los inventores y titulares de patentes (vigentes o vencidas), “biogénicos” para identificar los productos farmacéuticos biotecnológicos con patentes vencidas, y “biosimilares” a estos últimos que tienen propiedades similares a los productos originales.

A partir del año 2006 debían expirar las patentes de once drogas recombinantes cuyo volumen de ventas anual mundial se encuentra alrededor de los 25.000 millones de dólares. Los primeros productos biogénicos (o también llamados biosimilares) aparecieron en el mercado europeo en el año 2007 (Véase Box N° 14).

La aprobación de la venta de productos biogénicos en Europa y Estados Unidos fue el resultado de un proceso de negociación complejo entre diferentes partes interesadas. De un lado las empresas que producen biofármacos de marca que no quieren perder un mercado de miles de millones que crece todos los años. En el 2004 las ventas de las 50 empresas farmacéuticas y de biotecnología más importantes del mundo fueron de 56.000 millones de dólares, un 18% más altas que las del 2003. En este mercado global, 20.000 millones de dólares se obtienen solo con la venta de seis proteínas (insulina, factor humano de crecimiento, eritropoyetina, factores estimulantes de colonias, interferón alfa e interferón beta)<sup>133</sup> cuyas patentes están venciendo en estos años. Del otro lado están los gobiernos, prepagas y consumidores que están interesados en bajar el gasto en salud de la población -sobre todo la adulta- y, las empresas de biogénicos que presionan a los organismos regulatorios para que aprueben la comercialización de sus productos (Nieminen y Nordström, 2004).

La disputa entre aquellos grupos tiene como uno de sus escenarios las agencias regulatorias de salud, porque las características técnicas de los productos biológicos conlleva a que sean pocas las posibilidades de que existan copias genéricas exactas de los productos de marca

<sup>133</sup> Por ejemplo en Estados Unidos, en el año 2005, el mercado de eritropoyetina fue de 5.425 millones de dólares, el de filgrastim de 619 y el de interferón beta de 409.

originales. Además, se agrega la dificultad de poder caracterizar completamente una proteína, porque son moléculas de mayor complejidad que las farmoquímicas.

Ante esto, las compañías multinacionales que tienen las patentes de biológicos presionan a las agencias regulatorias para que la aprobación de los biogénicos se produzca luego de exigentes y onerosos estudios clínicos que sirvan como elemento de prueba de la "biosimilitud". Se calcula que la inversión necesaria para realizar controles calidad, estudios preclínicos, estudios fases I y III, evaluación inmunogenicidad, plan de farmacovigilancia, etc., en vistas a conseguir la aprobación de una proteína recombinante es entre 5 y 60 millones de euros. Las agencias europeas son las que más han avanzado en crear una nueva regulación para autorizar la comercialización de biogénicos<sup>134</sup>.

Las multinacionales de productos de marca durante la década del 2000 además de presionar a las agencias regulatorias de salud, han realizado otras operaciones para proteger su rentabilidad. Buscan a través de diferentes mecanismos más protección de sus innovaciones y durante más tiempo; trasladan a pacientes a los llamados biofármacos de segunda generación (productos "mejorados") y desarrollaron diferentes tecnologías para administrar las drogas (que implican menos dosis o la administración vía oral, frente a la inyectable). Pero las grandes compañías de biogénicos también han generado capacidades en biotecnología similares a las multinacionales que tienen productos con patentes vencidas y han desarrollado sus propias versiones de biofármacos y están innovando también en las formas de administración.

En síntesis, las barreras de entrada al mercado de los biogénicos son mayores que las que se necesitan para entrar al mercado de los productos genéricos farmoquímicos de moléculas pequeñas. Las compañías de biogénicos deben sortear las siguientes dificultades. altos costos de desarrollo (por prolongados tiempos de desarrollo y normativas que exigen realizar estudios clínicos); estrictos requisitos de calidad de los procesos y productos para lograr la aprobación y, trabas legales y comerciales interpuestas por las empresas multinacionales.

Por lo dicho anteriormente, los analistas esperan que solo unas pocas compañías de biogénicos tengan las capacidades y los capitales necesarios para entrar en ese mercado. En ese reducido grupo se encuentran grandes firmas como Sandoz (de Novartis), BioPartners, Teva, Ratiopharm (con su subsidiaria BioGenerix) y Stada (a través de Bioceuticals) (Pharmaceutical Business Review, 2006).

## **4.2. Principales fenómenos socio-técnicos**

### **4.2.1. Dinámica socio-cognitiva y desarrollos tecnológicos**

Durante esta fase se continuó produciendo la eritropoyetina. Inmediatamente a su lanzamiento el personal del área de I+D se dispuso a intentar el desarrollo simultáneo de varias proteínas recombinantes.

El lanzamiento al mercado de proteínas humanas por parte de Bio Sidus fue continuado. En 1991 -un año después del lanzamiento de la eritropoyetina-, Bio Sidus pudo lanzar finalmente al mercado el interferón alfa 2b humano, después de diez años de investigación y desarrollo sobre la droga. La misma se utiliza como un antiviral de acción en oncohematología, oncología, ginecología, dermatología y gastroenterología. En 1995 comienza a producir el factor estimulante de colonias de granulocitos humano metionilado y el glucosilado<sup>135</sup>. Ambos se utilizan como estimuladores de los glóbulos

<sup>134</sup> Uno de las primeras firmas que pretendió ingresar con un biogénico a Estados Unidos y Europa fue Sandoz, con su hormona de crecimiento humana (Omnitrope). En ambos lugares fue rechazada la aprobación.

<sup>135</sup> Tienen similar función al factor estimulante de colonias de granulocitos humano metionilado pero con una pequeña cadena de azúcares, al igual que como se presenta la proteína en el cuerpo humano.

blancos, están indicados en los pacientes sometidos a quimioterapia. En 1996 el interferón alfa 2a humano, tiene similar función al interferón alfa 2b, pero varía en un aminoácido. En 1997 la hormona de crecimiento humana, está indicada fundamentalmente en niños con retardo de crecimiento debido a deficiencia de hormona de crecimiento endógena. En el 2005 se lanzó el interferón beta, el cual se utiliza para el tratamiento de esclerosis múltiple.

Durante esta fase, se destaca que la empresa desarrolló capacidades productivas de manera simultánea en dos sistemas productivos diferentes. Porque la eritropoyetina, el interferón beta y el lenograstim (G-SCF glucosilado) se producen en células de mamíferos. La hormona de crecimiento humana, el interferón alfa 2a, el interferón alfa 2b y el filgrastim (G-SCF no glucosilado) se fabrican en bacterias. Cada sistema tiene una lógica diferente de funcionamiento, utiliza diferentes insumos, tiempos, parámetros de referencia y distintos saberes para su puesta a punto.

Para el desarrollo y producción de aquellas proteínas los laboratorios de la firma realizaron innovaciones en procesos productivos, varios de ellos fueron patentados.

Para el año 2005 la firma posee en el mercado 7 proteínas. eritropoyetina, interferón alfa 2b y 2a, factor estimulante de colonias de granulocitos (filgrastim y lenograstim), hormona de crecimiento humana e interferón beta.

Por otro lado, posee además varias drogas y tecnologías en desarrollo, como el uso de animales transgénicos para producir proteína humanas y la terapia génica de revascularización.

Inclusive ha avanzado en productos para el sector agrícola, destacándose el desarrollo de papas transgénicas resistentes a un virus, habiéndose realizado la última etapa de las pruebas de campo.

Otro desarrollo que ha encarado la firma es el secuenciamiento de organismos antárticos. Para esto cuenta con un laboratorio en una base antártica y otro en el rompehielos Almirante Irizar.

Las líneas de investigación o desarrollo se deciden de diversas maneras. Hay productos elaborados a partir de la biología molecular que están en el mercado y sobre los cuales se considera que dan buenos resultados clínicos y que son viables comercialmente (a partir de los resultados que señalan estudios de mercado). A esos productos los desarrolla la firma. La firma también decide el inicio de un desarrollo a partir de ideas del propio personal. Finalmente, otros proyectos son propuestos a Bio Sidus por personas ajenas a la misma como investigadores de un laboratorio



universitario o instituto, etc. Si el proyecto no implica un período de desarrollo muy prolongado se avanza en el mismo y cuando se pasa a una etapa que implica mayores gastos se hace la consulta con el área de Desarrollo Comercial para evaluar si conviene seguir con el proyecto a partir del posible mercado del producto y si se decide continuar se establece en qué condiciones se lo hará. Si el proyecto implica un tiempo de desarrollo prolongado se estudia si se puede conseguir financiamiento para el mismo. Cuando el proyecto está avanzado se contratan consultoras de estudios de mercado para hacer evaluaciones con mayor grado de precisión.

Como se puede ver, fueron muchos y diversos los desarrollos y tecnologías en los que incursionó la firma entre 1990 y el 2005, por lo tanto, a continuación, si bien se mencionarán la mayoría de los desarrollos, el análisis se concentrará en profundizar sólo en los que se consideran más relevantes, ya sea en términos cognitivos y/o por la cantidad de actores involucrados. El análisis se concentrará en los siguientes proyectos. eritropoyetina, construcción de animales genéticamente modificados productores de proteínas y terapia génica de revascularización.

#### **4.2.1.1. Desarrollo y producción de eritropoyetina (EPO)**

##### **Introducción**

Como se mencionó en el capítulo anterior, Bio Sidus comenzó a comercializar EPO en 1990 que purificaba en su planta y que provenía de la firma Elanex de Estados Unidos a través de la importación del medio de cultivo (o sobrenadante).

Al poco tiempo de salir al mercado argentino con el producto HEMAX, Bio Sidus desarrolló en su propia planta una molécula de EPO y un sistema celular propio para dejar de depender de la firma norteamericana.

Para el desarrollo de la EPO en los primeros años de la década de 1990 se valió principalmente de los conocimientos adquiridos a partir de la interacción con Elanex, la lectura de la bibliografía científica sobre la proteína y el asesoramiento de consultores externos.

El responsable del desarrollo fue el Dr. Carlos Melo. El había estudiado en el *William Dunn School of Pathology* de Inglaterra, el Instituto Cicoterapico Milanese de Italia y finalmente en el Centro Internacional de Ingeniería Genética y Biotecnología (ICGEB) de Trieste, Italia. Tenía conocimientos de cultivo de células y recombinación de ADN.

La firma desarrolló un sistema celular sobre el que no tenía mucha experiencia porque venía trabajando sobre fermentación de bacterias. Y entre estos sistemas productivos existen muchas diferencias, por lo tanto realizó un gran esfuerzo de generación de capacidades en un lapso corto de tiempo, debido a la urgencia que planteaba la comercialización de la droga.

El desarrollo y puesta en producción de la EPO en la firma permitió acumular capacidades fundamentales para llevar adelante del desarrollo y escalado de otras drogas. Sobre todo fue fundamental el aprendizaje adquirido en construcción genética, escalado y purificación.

### **Desarrollo genético**

El desarrollo de esta molécula fue un gran desafío para el Laboratorio de Ingeniería Genética de Bio Sidus. La EPO es una molécula compleja, porque tiene una estructura tridimensional con azúcares y enlaces de azufre.

Se ensayaron diversas construcciones genéticas de las células modificadas genéticamente buscando mejorar la producción de la proteína. En el desarrollo genético de la línea celular productora de EPO se contó con el asesoramiento de Francisco Baralle del Centro Internacional de Ingeniería Genética y Biotecnología (ICGEB) de Trieste, Italia.

Una de las complicaciones que enfrentaron los profesionales fue el bajo ritmo de crecimiento de las células de EPO en comparación con el sistema bacteriano. Esto provocó que las pruebas durante el desarrollo se hicieran cada 6 meses aproximadamente.

A partir del trabajo conjunto entre el área de desarrollo y producción se logró incrementar la productividad del sistema a partir un mayor nivel de expresión de la proteína. El proceso de escalado se desarrolló básicamente a partir de ensayo y error en la propia planta.

### **Instalaciones y equipamiento**

Con respecto a las instalaciones y equipamiento para la producción de la eritropoyetina se hizo lo siguiente. Se estableció un área para hacer el desarrollo donde se dispuso un sistema de filtro, un incubador y una centrífuga. Posteriormente se estableció un área destinada exclusivamente a la producción de eritropoyetina. Se construyó una cámara de incubación. La empresa adquirió los recipientes, unas botellas de vidrio de fondo

chato (*roller bottles*), en los que coloca el medio de cultivo. Las mismas tienen 800 cm<sup>3</sup> y su proceso de fermentación lleva 30 días. A lo largo de los años fue aumentando su cantidad, el sistema de cultivo celular contaba en 1996 con 2.000 *roller bottles* y en el 2005 esa cifra ascendía a 6.000.

Un artesano -que ha realizado varios trabajos de ingeniería en plantas de laboratorios nacionales- diseñó parte de los equipos para la producción de la EPO.

**Figura N° 28 - Cámara de incubación de EPO de Bio Sidus**



Fuente. Publicidad institucional de Bio Sidus

Para la puesta a punto de la producción y el control de calidad de la EPO recombinante se realizó una importante inversión en la década 1990. Por ejemplo se compraron equipos como cromatógrafo, sistema de lectura automático de placas, ciclador térmico, centrífuga, congeladora y sistema de filtración<sup>136</sup>.

A mediados de la década del 2000 la firma comenzó a reemplazar los equipos artesanales por equipos estándares debido a que pretendía exportar en el futuro inmediato parte de la producción a Estados Unidos o países de Europa (Véase Box N° 14). Estos plantean ciertos requerimientos regulatorios que incluyen la utilización equipos estándares, lo cual incluye por ejemplo la automatización de los equipos. Por lo tanto, en esos años la empresa reemplazó muchos equipos desarrollados *in house* por equipos estándares comprados en Estados Unidos y Europa para validar sus procesos ante los organismos regulatorios de esos países.

---

<sup>136</sup> Durante toda la década de los años noventa, la firma obtuvo un fuerte apoyo del Estado nacional, mediante los instrumentos de promoción a la innovación y modernización tecnológica, sobretudo a través de los instrumentos de la Ley 23.877 de Promoción y Fomento a la Innovación Tecnológica, y de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCYT), con sus fondos FONCYT y FONTAR, fundamentalmente este último. Para más detalles del financiamiento recibido por Bio Sidus véase el apartado 4.2.3.1.

## **Box N° 15**

### **Firmas de biogénicos de eritropoyetina (EPO)**

#### **Introducción**

A partir de la caducidad de las patentes de los principales biofármacos (denominado “mercado de biogénicos” – Véase Box N° 14), numerosas empresas en el mundo se interesaron en ingresar a ese mercado. Sin duda la EPO es la proteína que despertó más interés, porque es la más vendida y con una proyección de aumento significativo de la demanda. En el 2005 el mercado mundial de EPO era de 11.000 millones de dólares (el mercado de Estados Unidos era de 5.452 millones de dólares); y mientras que el precio aproximado de la droga “original” en Estados Unidos y Europa era de 40 dólares la dosis, el biogénico de EPO de Bio Sidus u otra firma asiática costaba aproximadamente 6 dólares en América latina y Asia.

Son muchas las empresas que fabrican la droga en el mundo. Biosimilares de EPO se comercializan en América del Sur, Asia, África y recientemente en Europa. En Estados Unidos, hasta el 2009 Amgen tenía el derecho exclusivo de venta. A partir del 2007 la EMEA autorizó la venta de biosimilares de EPO en Europa.

#### **Asia**

Desde principios de la década del 2000 hay varias empresas farmacéuticas indias que producen y comercializan EPO en ese país. Se destacan las siguientes. Emcure, Wockhardt, Zydus Biogenyc, Rambaxy, Shanta Biotechnics, Intas Pharmaceuticals, Claris Lifesciences y Biocon. La empresa farmacéutica canadiense Dragon Biotech produce desde el 2004 EPO en China y la distribuye en Asia y América latina. También hay empresas de capitales chinos que producen EPO como Shandong Kexing Bioproducts, Kelun Biopharmaceuticals, Shenyang Sunshine Pharmaceutical y GeneTech Biotechnology Development (del grupo North China Pharmaceutical Group). La compañía PlasmaSelect (Alemana) posee gran parte del mercado chino. En Vietnam la empresa Nanogenpharma produce EPO. En Corea del Sur la EPO es producida por CJ (del Grupo Samsung), Dong-A Pharmaceutical Co. y LG Lifescience. Finalmente, CinnaGen produce EPO en Iran.

#### **América latina**

En la Argentina, además de Bio Sidus, produce EPO a partir del 2000 Zelltek, una empresa incubada por la Universidad Nacional del Litoral, integrada por un ex-empleado de Bio Sidus, Lic. Marcelo Daelli. En Brasil la empresa Cristalia y el instituto de investigación Butantan producen un biosimilar de EPO. En Cuba se produce EPO- $\alpha$  en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología y el Centro Cubano de Inmunología Molecular y los productos los distribuye la empresa cubana CIMAB S.A. En México producen EPO Probiomed, Pisa, Laboratorios Cryopharma y Nedder Farmacéuticos (del grupo AXOX GmbH).

#### **África y Oriente medio**

En Sudáfrica la empresa Bioclones fabrica EPO- $\alpha$  desde 1997. En Egipto producen EPO en gran medida para el mercado interno EIPICO, Amoun Pharmaceuticals, Sedico y T3A Pharma. El Laboratorio Elea importa el producto de esta última para comercializarlo en Argentina. En Israel, el único fabricante de EPO es InSight Biopharmaceuticals.

#### **Europa**

A partir del 2007, las empresas alemanas Medice Arzneimittel Pütter GmbH y Hexal Biotech Forschungs GMBH, comenzaron a comercializar biogénicos de EPO- $\alpha$  a partir de la aprobación de la EMEA. Lo mismo logró Sandoz GmbH (la división de genéricos de la suiza Novartis). También en el 2007 la EMEA aprobó dos medicamentos biosimilares de EPO- zeta de las firmas alemana Stada Arzneimittel AG y la americana Hospira Enterprises. En Croacia la firma Pliva (adquirida luego por la multinacional americana Barr Pharmaceuticals) logró en el 2005 la aprobación de un biogénico de EPO- $\alpha$  y está intentando lograr la aprobación del mismo para comercializarlo en Europa. En Ucrania la empresa Biofarma produce EPO para el mercado local y ruso. En Inglaterra GeneMedix está intentando aprobar su producto.

### **Medio de cultivo**

Se ensayaron diversos aditivos y composiciones para colocarse en el medio de cultivo. Se trató de evitar que los azúcares sean afectados por la acidez del medio de cultivo y que se adhieran al vidrio de las *roller bottles* que contiene el medio de cultivo.

Además, se desarrolló un sistema con parámetros para medir ciertos indicadores del cultivo.

### **Figura N° 29 - Detalle de *roller bottles* y medio de cultivo utilizados por Bio Sidus**



Fuente. Publicidad institucional de Bio Sidus

### **Purificación**

Para aprender a dominar algunos procesos vinculados a la purificación se envió personal a capacitarse a una empresa extranjera proveedora de resinas de purificación. En principio, trabajaron dos personas para diseñar el proceso de purificación en pequeña escala.

Se realizó el diseño del sistema de purificación para lo cual se ensayaron diversos solventes, resinas y valores de las cargas eléctricas para lograr que las moléculas de EPO se peguen a la resina. Además, se experimentaron diversos valores de acidez para que no dañen los azúcares de la molécula.

Se produjeron anticuerpos monoclonales específicos para detección de la proteína. Es un desarrollo *ad hoc*, que se utiliza de manera interna como insumo para resinas, inmunopurificación o para ensayos analíticos de detección de proteínas. Por ejemplo, para la realización de la purificación de la eritropoyetina la firma produjo anticuerpos monoclonales, estos se adhieren a una resina donde el anticuerpo monoclonal reconoce a la proteína de interés y esta se queda pegada, separándola de esta manera de otros elementos no útiles para la formulación del medicamento.

La empresa hizo desarrollo *in house* de algunos equipos de purificación, por ejemplo las columnas de purificación, con el objeto de ahorrar recursos económicos ante la alternativa de la importación.

Con el correr de la década de 1990 se logró mejorar el proceso de *downs stream*, y conseguir, una mejor recuperación del principio activo.

### **Formulación galénica**

Otro grupo desarrolló la formulación médica y la formulación galénica de la droga. Rápidamente, en 1994 se compró nuevo equipamiento computarizado para realizar la liofilización.

A partir del año 2000 el proceso de formulación galénica de EPO y las otras proteínas de la firma se estandarizó aún más y mejoró su eficiencia a partir de que Bio Sidus incorporó una planta industrial de 4.300 m<sup>2</sup> destinada a específicamente a ese fin. En la misma se realizan procesos de fraccionamiento estéril, liofilización, packaging y control de calidad final de los productos biotecnológicos. Esta incorporación ofreció a la firma una mayor integración vertical.

### **Control de calidad**

A comienzos de la década de 1990, el Dr. Alejandro Vidal, un joven bioquímico de la empresa fue el responsable de crear el área de control de calidad, ante la necesidad de lanzar al mercado la eritropoyetina.

Se construyeron en poco tiempo tres laboratorios. estudios analíticos, microbiológicos y biológicos.

Se adquirieron equipamientos para realizar la analítica de proteínas, como cromatografía líquida de alta eficacia (o *High performance liquid chromatography* - HPLC)<sup>137</sup> y otros para utilizar la técnica de electroforesis.

Los estudios microbiológicos se realizan para determinar la esterilidad o no del material contaminante (bacterias, virus, levaduras).

Con respecto a los estudios biológicos se dispusieron áreas e instrumentos para realizar ensayos biológicos en vivo e *in vitro* para observar la actividad biológica de la proteína. Para esto se construyó en 1992 un bioterio propio con roedores.

### **Pruebas clínicas**

Finalmente, en un principio un grupo de veterinarios realizó las pruebas toxicológicas. Posteriormente, un grupo de médicos externos a la firma realizó las pruebas clínicas.

---

<sup>137</sup> Es una técnica que se utiliza para separar componentes.

Con el correr de los años, a partir de procesos de *learning by interacting* con un equipo de técnicos y médicos que trabajaron para Bio Sidus se mejoró la aplicación de la eritropoyetina a los pacientes.

Para la realización de estudios clínicos en vistas a avanzar en la aplicación de la EPO a los pacientes Bio Sidus contrató a dos asesores externos, referentes nacionales en la utilización de esa droga. Los asesores fueron, desde el primer momento, el Dr. Carlos Bozzini, Profesor Titular de Fisiología, Facultad de Odontología (UBA) e Investigador del CONICET. Participó en el año 1993 de un estudio realizado por la Organización Mundial de la Salud para estandarizar el primer patrón internacional de referencia de la eritropoyetina. Posteriormente, en 1995, se sumó el Dr. Hugo Donato, médico de la UBA, especialista en hematología pediátrica, consultor en hematología de varias clínicas. Trinidad, Suizo-Argentina, Sanatorio Güemes y Policlínico Bancario, entre otras. Ocupó cargos importantes en la Sociedad Argentina de Hematología y en el área de Hematología de la Sociedad Argentina de Pediatría. Estos consultores reportaban al Área de Investigación Clínica de Bio Sidus S.A. liderada por el Dr. Pablo Rendo y realizaron la mayoría de las investigaciones sobre la droga que emprendió la firma.

No todos los estudios patrocinados por Bio Sidus respondían a investigaciones clínicas. Incluso algunos estudios, estaban vinculados a aspectos anteriores a la aplicación de la droga, es decir que indagaban sobre aspectos más “básicos” a partir de pruebas en ratones. Por ejemplo el origen celular de la eritropoyetina (Giglio M., Frid A., Bozzini C. et al., 1992) o agentes inductores estimulantes de la producción de eritropoyetina en el organismo (Martínez, et al., 1992). También se registran estudios sobre ratones que apuntan a estudiar la sinergia en la respuesta eritroide a partir de la aplicación de EPO en conjunto con otros compuestos como aporte proteico en la dieta (Barrio Rendo, 1992). Finalmente, algunos trabajos apuntan a la puesta a punto de diferentes modelos de ratón para estudiar efectos de la EPO (Barrio Rendo, 1996 y Conti, et al., 2007).

Con respecto a los estudios clínicos, por ejemplo se evaluó la eficacia y la seguridad de la asociación de dosis bajas de EPO recombinante y andrógenos en pacientes en hemodiálisis crónica con anemia (Cusumano A., Rendo P., et al., 1996). Bio Sidus también participó de la investigación clínica. "Variables predictivas de respuesta y calidad de vida en pacientes con anemia y cáncer tratados con eritropoyetina", por ese trabajo recibió el premio "Rabinovich" 1999 al mejor trabajo de investigación clínica en el Congreso de la Asociación Argentina de Oncología.

Pero los estudios clínicos de Bio Sidus se concentraron fundamentalmente en la respuesta al tratamiento con EPO recombinante en neónatos, prematuros y niños (Donato y Ferro, 2006). Algunos de estos trabajos fueron incluso publicados en revistas referentes del campo a nivel mundial como *Pediatrics*, *Pediatric Nephrology* e *International Journal Of Pediatric Hematology/Oncology*.

Se estudiaron en niños uno de los principales efectos adversos -reseñados en la literatura- del uso de la droga para tratar la insuficiencia renal crónica, la hipertensión arterial y sus efectos sobre parámetros de la sangre en diferentes períodos (Biscigniano L., P. Rendo, et al., 1992). Se analizó la respuesta al tratamiento de la anemia en niños sometidos a hemodiálisis crónica con EPO observándose la seguridad y eficacia a través del rendimiento físico posterior y el grado de prescindencia de las transfusiones (Rendo, et al., 1994). También se estudió los niveles de producción de eritropoyetina en niños con el síndrome urémico hemolítico<sup>138</sup> (Exeni, Donato, Rendo et al., 1998).

Se realizaron estudios de eficacia y seguridad en prematuros y neonatos con anemia (Donato, Rendo et al., 1996; Donato, Vain y Rendo, 1996; Donato, Vain y Rendo, 2002 y Donato, 2005). Una de las investigaciones clínicas más citadas que realizó Bio Sidus fue “Effect of early vs. late administration of human recombinant erythropoietin on transfusion requirements in premature infants. Results of a randomized, placebo-controlled, multicentered trial” (Donato, Vain, Rendo et al., 2000), donde se estudió los efectos de la aplicación de EPO en prematuros durante las dos primeras semanas de vida.

Las investigaciones sobre aplicaciones y usos de la EPO fueron realizadas en conjunto con las siguientes instituciones públicas y privadas.

- Cátedra de Fisiología de la Facultad de Odontología (UBA)
- Cátedra de Física de la Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA);
- Servicio de Hematología del Hospital de Clínicas José de San Martín de la Facultad de Medicina (UBA);
- Servicio de Nefrología y Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Garrahan;
- Sanatorio de la Trinidad

---

<sup>138</sup> El síndrome urémico hemolítico, es una enfermedad infecto-contagiosa que se caracteriza por insuficiencia renal, anemia hemolítica, trombocitopenia, defectos de la coagulación y signos neurológicos variables. Argentina tiene el índice mundial más alto de niños afectados por esta enfermedad y es en nuestro país la causa más común de insuficiencia renal aguda en niños. Tanto en niños como en adultos, esta enfermedad puede producir desde una insuficiencia renal crónica hasta la muerte.



- Servicios de Oncología y Hematología del Hospital C. Durand
- Departamento de Neonatología, Clínica y Maternidad del Suizo-Argentina
- Departamento de Neonatología del Sanatorio Otamendi

Estas instituciones aportaban los pacientes, infraestructura y/o los profesionales para el desarrollo de las investigaciones.

Estas investigaciones clínicas sirvieron para estudiar diferentes aspectos de la utilización de EPO sobre los pacientes. efectos adversos, tipo de dosis, estimulación de la eritropoyesis, necesidad o no de transfusiones y duración de los tratamientos.

Los resultados sirvieron para hacer ajustes en el sistema productivo y aconsejar sobre la administración de la proteína a la comunidad médica de hematólogos, neonatólogos, inmunólogos y nefrólogos, entre otros.

Esto fue de gran ayuda para que la empresa obtenga mayor mercado que las multinacionales con las cuales competía, por ejemplo en Argentina y otros países de América latina.

Finalmente, cabe señalar que durante esta fase fue fundamental el *know how* de la farmacéutica Sidus para lanzar productos al mercado a gran velocidad. Es decir, una vez que se había desarrollado un producto en Bio Sidus, rápidamente la estructura de Sidus se movilizaba para avanzar en el registro del medicamento, los estudios clínicos y la comercialización. Estos son activos intangibles de Sidus fueron fundamentales para Bio Sidus.

#### **4.2.1.2. Desarrollo y producción de interferón alfa 2a y 2b**

Como se analizó en el capítulo anterior, el desarrollo de interferón por recombinación de ADN había comenzado en 1981 en el Área de Biotecnología de Sidus. Finalmente, en 1992 Bio Sidus pudo lanzar al mercado el interferón alfa 2b. El producto se denominó Bioferon.

El lanzamiento del producto implicó la incorporación de nuevos conocimientos y la adquisición de nuevas capacidades para la firma.

El Laboratorio de Ingeniería Genética continuó optimizando la síntesis de la proteína a partir de la bacteria de *Escherichia coli* modificada genéticamente. Pero los mayores esfuerzos se concentraron en el escalado, la purificación y la producción galénica de la droga.

Se continuó con la puesta a punto de la fermentación. Se hicieron cambios en el medio de cultivo, en la temperatura, etc. con la intención de mejorar los rendimientos.

Para trabajar en el escalado del sistema de expresión de interferón se había incorporado hacia fines de la década de 1980 una persona que tenía experiencia en fermentación bacteriana en la producción de antibióticos en la industria farmacéutica nacional<sup>139</sup>. Posteriormente, en 1991, se sumó al área el Dr. Andrés Bercovich, un bioquímico de la UBA que contaba con experiencia de investigación en CONICET en virología e ingeniería genética<sup>140</sup>. Él ocupó el puesto de Jefe de Fermentación Bacteriana del Departamento de Producción durante la década de 1990, y desde ese lugar reorganizó la producción en escala de la fermentación bacteriana de la proteína.

En 1994, a partir de la adquisición de fermentadores de 20 y 250 litros de capacidad se terminó con la construcción del sector de fermentación, lo que permitió multiplicar la capacidad de producción.

### **Figura N° 30. - Fermentador bacteriano de Bio Sidus**



Fuente. Publicidad institucional de Bio Sidus

La purificación del interferón se llevó adelante con el anticuerpo monoclonal desarrollado *in house* unos años antes en la firma.

Finalmente, se trabajó en la formulación galénica de la droga, para lo cual se contó con apoyo del Departamento de Desarrollo Farmacéutico de Sidus.

En 1996 Bio Sidus lanzó al mercado el interferón alfa 2a humano, el cual tiene una aplicación terapéutica similar al 2b, con la sola variación en un aminoácido.

---

<sup>139</sup> Muchos laboratorios nacionales contaron con plantas de fermentación para la elaboración de antibióticos tempranamente, durante las décadas de 1940 y 1950. Luego esa producción se interrumpió.

<sup>140</sup> En los primeros años de la década de 1980, en su carácter de becario doctoral de CONICET realizó investigaciones en virología en el laboratorio del Hospital de Niños y en el Laboratorio de Ingeniería Genética de Bio Sidus. Realizó investigaciones sobre los rotavirus y sobre el virus de papiloma y su relación con el cáncer.

Este fue un producto que tuvo algunas dificultades iniciales en su comercialización en el mercado local. En primer lugar, el frustrado antecedente del corto período de permanencia en el mercado del interferón inyectable –cuya acción terapéutica era similar al recombinante– debido a las dificultades identificadas en su producción. En segundo lugar, las multinacionales habían ingresado al mercado argentino varios años antes con sus productos, por ejemplo a partir de 1987 el Intron de Schering-Plough.

Sin embargo, la década de trabajo pionero en América latina sobre esa proteína le valió a Bio Sidus cierto reconocimiento en la región en el ámbito empresarial, científico y entre los organismos regulatorios. Por ejemplo en 1996 Bio Sidus participó del Comité de Estandarización del Interferón Recombinante, organizado por la FDA y la OMS. El mismo tenía como objetivo instalar nuevos patrones de referencia para los interferones.

**Box N° 16**  
**Interferón alfa 2a y 2b**

**Datos de mercado y ventas**

Los productos líderes del mercado mundial el interferon alfa 2b (Intron A) de Schering-Plough y el Interferon alfa 2a (Roferon A) de Roche y Genentech. El mercado mundial de interferón alfa es de 2.100 millones de dólares.

El mercado argentino de interferones era de 15 millones de dólares en el 2.000 (Vitagliano y Villalpando, 2003)

**Indicaciones terapéuticas**

Actualmente, el interferon alfa 2a y 2b tienen aplicación reconocida en virología, oncología y hematología. En virología, el uso más difundido del interferón alfa 2 es para tratar la Hepatitis Crónica C. También en virología se utiliza en Hepatitis Crónica B y Condiloma (HPV). En hematología. Tricoleucemia, Leucemia mieloide crónica y linfoma folicular. En oncología. melanoma maligno y Sarcoma de Kaposi asociado al SIDA. También se utiliza en el tratamiento de Mieloma múltiple, linfoma no-Hodgkin, Carcinoma renal, Papilomatosis laringea, Trombocitosis y Agiodisplasia.

#### **4.2.1.3. Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos (G-CSF)**

El desarrollo de la proteína comenzó en 1991, cuando estaba finalizando el desarrollo de la EPO. En ese año se comenzó con el aislamiento del gen.

Bio Sidus tiene dos productos en el mercado que son G-CSF. Uno es el filgrastim –no tiene glucosilación– y el otro es el lenograstim –tiene glucosilación–. El segundo es reconocido como natural porque su composición es igual a la que produce el cuerpo. El filgrastim, en cambio, carece de cadena de azúcares, por lo tanto presenta una ventaja productiva, es posible de fabricarse a través de bacterias. En cambio, el

lenograstim, se produce en cultivos celulares, lo cual conlleva una mayor dificultad e inversión tanto en su desarrollo –es una molécula más compleja– como en el escalado – el tiempo de cultivo es mayor que el de la fermentación bacteriana–. La carencia de azúcar en el filgrastim sin embargo no es esencial para su acción terapéutica –además su mercado es mayor que el de Lenograstim–, pero hay países y profesionales que prefieren la proteína natural.

En Bio Sidus, después de alguna deliberación entre la gerencia que quería desarrollar el Filgrastim y el cuerpo de profesionales del área de desarrollo que se inclinaba mayormente por la proteína natural, se desarrolló primero el Filgrastim y posteriormente el Lenograstim.

El factor estimulante de colonias de granulocitos se lanzó finalmente al mercado en el año 1995 bajo el nombre Neutromax.

Finalmente, el área de desarrollo trabajó algunos de los aspectos del funcionamiento de la proteína en el organismo en conjunto con investigadoras del Instituto de Química y Físicoquímica Biológicas, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA. Por ejemplo receptores de G-CSF (Marino J., Sterin-Prync A. y Roguin L.; 2001 y 2005).

#### **Box N° 17**

### **Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos (G-CSF)**

#### **Introducción**

El G-CSF (Granulocitos Estimulante Factor) es una citoquina que estimula la proliferación y diferenciación de precursores neutrófilos. Los granulocitos son los neutrógenos, uno de los mecanismos de defensa del cuerpo, ayudan a combatir infecciones junto con macrófagos, por ejemplo, engloban bacterias y evitan infecciones primarias. Es decir que esta proteína produce un aumento de los glóbulos blancos, específicamente los granulocitos que son los neutrógenos.

#### **Datos de mercado y ventas**

La empresa líder en este producto es Amgen, primero con su producto Neupogen, posteriormente, lanzó un producto G-CSF de segunda generación, Neulasta, y reconvirtió en un 60% el mercado al nuevo producto, venciendo esta patente en el 2015

En el 2005 el mercado mundial de Filgrastim era de 4.000 millones de dólares (en Estados Unidos era de 619 millones) y el de Lenograstim de 300 millones de dólares.

En la Argentina, en el año 2000 el mercado de G-CSF era de 11 millones de dólares (Vitagliano y Villalpando, 2003).

#### **Indicaciones terapéuticas**

La aplicación más difundida del G-CSF es como apoyo en los tratamientos contra el cáncer, porque en la quimioterapia para tratar de inhibir las células cancerígenas, se inhibe también la reproducción de los glóbulos blancos. Por lo tanto, la utilización de G-CSF durante la quimioterapia facilita la producción de glóbulos blancos y evita así las infecciones recurrentes.

#### **4.2.1.4. Hormona de Crecimiento Humana (hGH)**

El desarrollo de la droga se inició a comienzos de la década de 1990.

En este desarrollo fue muy significativo el aporte del investigador Dr. Juan M. Dellacha, uno de los referentes nacionales en el estudio de la fisiología de esa hormona.

En 1995 se realizaron estudios de toxicidad y farmacológicos de la hormona. En 1996 se realizaron los estudios clínicos.

Para resolver el proceso de escalado ya se contaba con gran experiencia en la empresa, porque la hormona se produce a partir de la fermentación de bacterias al igual que el filgrastim y el interferón alfa. Se lanzó al mercado 1997 bajo la denominación HHT.

#### **Box N° 18**

#### **Hormona de Crecimiento Humana**

##### **Introducción**

La hormona de crecimiento inicialmente se obtenía de manera extractiva de la glándula pituitaria, para lo cual era necesario recolectar cadáveres. A partir de una gran cantidad de kilos de material se conseguían unos pocos gramos, por lo tanto, era una droga con un valor muy alto. Además, su uso en algunos casos acarrea algunos efectos adversos, porque la droga podía estar contaminada o contener virus.

Se inyectaba en niños que tenían una insuficiencia en la producción de la hormona de crecimiento, lo cual afecta directamente el crecimiento de la talla.

##### **Datos de mercado y ventas**

La hormona de crecimiento humana recombinante fue patentada por Genentech y comenzó a comercializarse en 1985. En el 2006 la EMEA aprobó el biogénico de Sandoz (división de biogénicos de la suiza Novartis), que se comercializa bajo la marca Omnitrope.

El mercado mundial en el año 2005 era de 2.300 millones de dólares anuales. En la actualidad fabrican hormona de crecimiento Pfizer, Pharmacia, Novo Nordisk, Serono, Novartis y BTG. También hay productores coreanos, chinos e hindúes. El valor de la dosis de hGH ronda los 40 dólares.

En el año 2005 el mercado anual de la hormona de crecimiento en la Argentina era de 7 millones de dólares. Bio Sidus tenía aproximadamente el 70% de ese mercado.

##### **Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento del retardo de crecimiento debido a deficiencia de hormona de crecimiento endógena en niños provocada por epifisis abierta, disgenesia gonadal, etc.

El mercado de la hormona de crecimiento creció en los últimos años porque se han sumado a su consumo países en desarrollo. Además, surgen nuevas aplicaciones terapéuticas como baja talla, wasting síndrome asociado al SIDA y, actualmente está creciendo su uso en tratamientos anti-envejecimiento.

#### **4.2.1.5. Desarrollo y producción de interferón beta**

En el año 1999 se comenzó con el trabajo de aislamiento del gen de interferón beta 1a. En ese momento eran muy pocas las firmas en el mundo que la producían porque, en comparación con otras drogas, representa un gran desafío su escalado y purificación.

Esta droga al igual que la eritropoyetina se produce a partir de células en *roller bottles*. Pero, con posterioridad la empresa está estudió otros sistemas productivos más estandarizados, por ejemplo biorreactores multilaminados.

Para realizar el proceso de purificación de la proteína se adquirió equipamiento específico.

El producto Blastoferon se lanzó al mercado en el 2005. Bio Sidus se constituyó así en la quinta empresa en el mundo que fabrica esa molécula.

En vistas a conseguir algo del mercado que ganó la farmacéutica Serono con su producto Rebif en la Argentina, investigadores de la empresa han realizado estudios para probar que el producto Blastoferon tiene una respuesta farmacogenética similar al de la multinacional.

### **Box N° 19 Interferón Beta**

#### **Introducción**

Es el tratamiento hegemónico para tratar la esclerosis múltiple. La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmune, inflamatoria desmielinizante del Sistema Nervioso Central - cerebro, médula espinal y nervios ópticos-, de curso crónico y con una causa aún desconocida.

#### **Datos de mercado y ventas**

Los productos de marca de interferón beta corresponden a Biogen, con interferón beta 1a (Abonex) y a Schering, con interferón beta 1b (Betaferon)

El mercado mundial de esa proteína en el 2005 era de 3.800 millones de dólares, Estados Unidos tiene una gran parte de ese mercado, 409 millones de dólares.

En la Argentina, según el *Atlas of Multiple Sclerosis Intenational Federation* había en el 2.005 aproximadamente 6.000 enfermos de esclerosis múltiple (<http://msif.publiczone.co.uk/>), lo que representa un mercado de 30 millones de dólares anuales. Serono tenía un claro liderazgo en el mercado cuando Bio Sidus lanzó su producto.

#### **Indicaciones terapéuticas**

Se utiliza para tratar la esclerosis múltiple. i) reduce la cantidad y severidad de las recaídas provocadas; ii) limita la aparición de nuevas lesiones cerebrales; iii) disminuye la progresión de la discapacidad; iv) retarda la progresión de la enfermedad y v) su aplicación en el tratamiento precoz de síndromes desmielinizantes aislados retrasa la conversión a formas clínicamente definidas de esclerosis múltiple.

#### **4.2.1.6. Construcción de animales genéticamente modificados productores de proteínas humanas recombinantes**

Hacia mediados de la década de 1990, la firma comenzó a alinear tres elementos diferentes que fueron tenidos en cuenta para iniciar una nueva estrategia de desarrollo. Estos eran. la caída prevista de las patentes de las principales drogas recombinantes, la dificultad económica para aumentar la capacidad de producción de proteínas recombinantes con los sistemas tradicionales, y la intención de adquirir conocimientos y habilidades sobre nuevas tecnologías de proceso y producto.

Los directivos e investigadores de la firma consideraban las posibilidades de expansión económica de la firma que brindaba el mercado de biogénicos que se habría hacia fines de la década del 2.000. En esos años expiraban las patentes de la mayoría de las proteínas que producía Bio Sidus (Véase Box N° 14).

Para la empresa, esto implicaba la oportunidad de competir en mercados más grandes y con una rentabilidad más alta por unidad. En este contexto, uno de los problemas más difíciles de resolver era la generación de procedimientos para aumentar la escala de producción de las moléculas recombinantes. Las plantas de cultivo celular o bacteriano enfrentan varios problemas, por ejemplo. intensivos requerimientos de automatización y altos costos de producción e insumos muy específicos. En los países desarrollados, se calcula que el costo de la construcción de una nueva planta de producción de cultivo celular de 10.000 litros se ubica entre los 250 y 500 millones de dólares, sin contar el tiempo de construcción y aprobación, que puede tomar hasta cinco años (Dyck *et alli*, 2003 y Wilmut y Highfield, 2006).

Por último, otra de las cuestiones tomadas en cuenta por los directivos e investigadores de la firma fue el deseo de adquirir conocimientos y competencias en el manejo de tecnologías transgénicas en animales, una tecnología que consideran en la “frontera del conocimiento”. En particular para los investigadores de la empresa, la existencia de un desafío tecno-cognitivo se imponía, al principio, por sobre la utilidad efectiva del proyecto. Como afirma un gerente de la empresa.

“Honestamente en un comienzo [el proyecto de producir proteínas utilizando animales transgénicos] fue un poco una curiosidad [...] cuando hay una tecnología buena y uno conoce gente que esta trabajando en eso, ya de por sí uno apuesta a tener esta tecnología aunque no tenga un objetivo inicial muy concreto.” (Entrevista a Andres Bercovich).

De esta forma, los directivos e investigadores de la empresa construyeron un problema que consideraron solucionable, pese a que la estrategia de resolución era relativamente novedosa porque hasta ese momento sólo había sido considerada por muy pocas empresas a nivel mundial. El proyecto suponía el objetivo de competir en el mercado de biogénicos aumentando la escala de producción –y, al mismo tiempo, reduciendo los costos que implicaban los sistemas de cultivo bacteriano o celular– mediante la construcción de animales genéticamente modificados productores de proteínas humanas recombinantes. Para llevar a cabo este proyecto era necesaria la articulación de redes de investigación y la adquisición de nuevos conocimientos y tecnologías que la empresa no disponía *in house*. En este sentido, el aprendizaje no solo

implicaba la adquisición de capacidades científico-técnicas en sentido estricto, sino también la gestión y organización de recursos y de grupos de trabajos complejos. Se verá que esta última dimensión fue muy relevante en el devenir del proyecto, el cual ha sido dividido en tres etapas.

#### **Box N° 20**

##### **Breve historia de la clonación de mamíferos**

En 1966 John Gurdon publicó los resultados de un experimento donde afirmaba que había transferido células de ranas juveniles en huevos enucleados obteniendo renacuajos. El experimento cuestionaba las afirmaciones que sostenían que era imposible que una célula diferenciada pueda producir un nuevo organismo completo. Esos resultados en anfibios alentaron a biólogos del desarrollo, biólogos moleculares y embriólogos a intentar clonar mamíferos durante la década de 1970 (Kolata, 1998).

En 1979 Karl Illmensee y Peter Hope, del *Jackson Laboratory* (Estados Unidos) publicaron un artículo en el cual afirmaban haber clonado tres ratones a partir de la transferencia nuclear de células embrionarias.

En 1983 y 1984, dos investigadores del *Wistar Institute* (Filadelfia, Estados Unidos), Davor Solter y James McGrath publicaron una serie de resultados en respuesta a la imposibilidad de replicar la experiencia de Illmensee y Hope en ratones. Afirmaron que la clonación de mamíferos por transferencia nuclear era imposible (Wilmut, Campbell y Tudge, 2000).

Luego de los trabajos de Solter y McGrath se produjo una controversia sobre la clonación en los investigadores que se ubicaban en el campo de la biología del desarrollo y la biología molecular. Este grupo, en esos años, dejó de lado las investigaciones sobre la clonación. La clonación se convirtió así en un problema "marginal" (Kolata, 1998).<sup>141</sup>

Pero los grupos de investigación de biología reproductiva y veterinarios, ligados a la experimentación con animales de granja de valor genético y comercial siguieron trabajando en clonación de mamíferos. Entre ellos se encontraban Steen Willadsen y el equipo de Neal First y Jim Robl, que obtuvieron respectivamente las primeras ovejas y vacas clonadas.

En 1986 el doctor en veterinaria Willadsen, del *Institute of Animal Physiology* (Cambridge, Inglaterra) logró la producción de clones de ovinos fusionando células de un embrión temprano (que contenía de ocho a dieciséis células) con el citoplasma de un ovocito no fertilizado, produjo los primeros corderos clonados. Por su parte, First y Robl, del *Madison University* (Wisconsin, Estados Unidos), tomando una célula de un embrión de bovino de seis días de gestación, consiguieron su fusión con el citoplasma de un ovocito anucleado, por medio de una descarga eléctrica. Así, en 1987 obtuvieron las primeras vacas clonadas de células embrionarias por transferencia nuclear. La investigación estaba financiada por una empresa de biotecnología animal (*Advanced Cell Technology*) cuya intención era obtener clones de embriones de bovinos campeones (Kolata, 1998). La técnica de clonado de células embrionarias no tuvo gran aceptación, entre otras razones, porque las células con las que se trabajaba tenían un valor genético desconocido.

En 1991 Ebert obtuvo cabras transgénicas con el gen tPA humano (activador tisular de plasminógeno) mediante microinyección de ADN en pronúcleo de cigoto.

El 27 de febrero de 1997 en un artículo publicado en la revista *Nature* K. Campbell, I. Wilmut y sus colegas del Roslin Institute (Escocia) y de PPL Therapeutics publicaron el artículo "*Viable offspring derived from fetal and adult mammalian cells*". En el mismo introdujeron una novedad con respecto a la técnica que se venía utilizando hasta el momento. Tomaron las células de un embrión ovino de nueve días (de una oveja adulta de raza *Finn Dorset* las cuales son blancas) y, en lugar de fusionarlas inmediatamente con los ovocitos receptores, las cultivaron *in vitro* para hacerlas reproducir. Las células fueron posteriormente fusionadas (mediante una descarga eléctrica) con ovocitos (óvulos inmaduros) a los que previamente se les había

---

<sup>141</sup> Posteriormente se encontró que aparentemente las dificultades para realizar la transferencia nuclear de ratones estaba relacionada con el ciclo celular, que es de importancia en la determinación de la compatibilidad entre el núcleo donante y el ovocito receptor (Hurtado, 1997).



extraído el núcleo (ovocitos anucleados), provenientes de una oveja de otra raza (*Scottish Blackface*, blanca con cara negra).

Cuando los embriones llegaron a poseer entre ocho y dieciséis células, se implantaron en el útero de otras ovejas *Scottish Blackface*. Transcurridos 148 días nació un cordero, blanco, el primer vertebrado obtenido a partir de una célula tomada de un mamífero adulto. Así probaron que el material genético de las células de un tejido adulto conserva la capacidad de dar origen a un nuevo organismo.

Posteriormente, en 1998, trabajos del Roslin Institute y de la Universidad de Massachusetts mostraron que a través de la técnica de trasplante nuclear también era posible producir animales (ovinos y bovinos respectivamente) transgénicos usando células fetales (diferenciadas) transfectadas como donante. El uso de las células fetales antes que las adultas responde a que se encontró que pueden multiplicarse *in vitro* por períodos más prolongados (lo que permite realizar más modificaciones genéticas) y un mayor número de clones llega a término. El trabajo de investigación realizado por la universidad de Massachusetts fue liderado por el médico veterinario argentino José Cibelli (Salamone, 2004).

El desarrollo de estas técnicas se ha utilizado para producir animales transgénicos que expresan en su leche proteínas humanas. Fundamentalmente ovinos, bovinos y porcinos, lográndose varios gramos de proteína humana en la leche de los animales transgénicos. El menor costo de mantenimiento de este sistema productivo en comparación con el uso de fermentadores o cultivos celulares ha alentado durante la década de 1990 la creación de empresas dedicadas a ello. Gene Pharming en Holanda (vacas), Pharmaceutical Proteins Limited –PPL– (ovejas) en Inglaterra y Genzyme Transgenics (cabras) en Estados Unidos. Estas empresas en la década del 2000 iniciaron ensayos clínicos para tratar de comercializar las proteínas humanas obtenidas en la leche de los animales (bovinos y ovinos) (Barañaño, 2001).

#### **4.2.1.6.1. Primera etapa. cooperación y co-gestión entre Bio Sidus, INGEBI, IBYME y límites socio-técnicos**

A comienzos de 1996 se iniciaron una serie de convenios entre instituciones públicas de investigación y Bio Sidus para iniciar la construcción de un artefacto tecnológico singular. un organismo animal genéticamente modificado (OAGM) productor de proteínas humanas. La iniciativa fue del Instituto de Ingeniería Genética y Biología Molecular (INGEBI – UBA – CONICET) a través de su director Héctor Torres y uno de sus investigadores, Marcelo Rubinstein, el cuál ya había logrado la producción de los primeros ratones transgénicos de Argentina.

#### **Box N° 21**

#### **Antecedentes del proyecto de clonación y transgénesis de animales en Argentina**

Hacia comienzos de la década de 1990 existían en la Argentina dos grupos de investigación en biotecnología animal que contaban con algún conocimiento de clonación de mamíferos. Uno de ellos era el Grupo de Biotecnología de la Reproducción de INTA Balcarce, dirigido por el Dr. Ricardo Alberio. Durante la década de 1980 este grupo había intentado realizar algunas experiencias de clonación por partición embrionaria (INTA, 2001 y Roman, 2000) (Véase Box N 24).

El otro grupo se encontraba en el Instituto de Biología y Medicina Experimental (IByME - CONICET) y estaba liderado por el Dr. Lino Barañaño y secundado por Daniel Salamone.

Lino Barañaño era doctor en Ciencias Químicas. Daniel Salamone era veterinario (UBA) y había trabajado entre 1984 y 1991 en el Centro de Investigaciones del INTA Castelar. En el año 1991 Salamone realizó una estadía de formación en fertilización *in vitro* en Japón que fue financiada

por la Agencia de Cooperación Internacional de Japon (JICA). Como parte de ésta, Salamone asistió a un curso de clonación de células embrionarias mediante la técnica de transferencia nuclear. Posteriormente trabajó en la firma Munar y Asociados donde se especializó en el manejo de la tecnología de transferencia embrionaria.

Barañaño y Salamone estaban interesados en investigar sobre la biología de la reproducción y en generar tecnologías donde se aplicaran esos conocimientos en el ámbito productivo.

En el año 1992 el IByME con financiamiento del Centro Argentino Brasileño (CABBIO) realizó un proyecto consistente en la producción *in vitro* de embriones bovinos. Como resultado de ese proyecto liderado por Barañaño y secundado por Salamone y la colaboración de la empresa Munar y Asociados, se obtuvo en 1994 los primeros terneros producidos *in vitro* de la Argentina, a partir de ovocitos recuperados de animales faenados para consumo (Barañaño, 2004 y Entrevista a Daniel Salamone).

Durante esos años Barañaño seguía -a través de la revista *Biology and Reproduction*- los trabajos del grupo de biotecnología animal del Roslin Institute. Se contactó con alguno de sus investigadores para comenzar un trabajo de colaboración, entre ellos Keith Campbell, quién ya estaba trabajando con Wilmut en su proyecto de clonación (Entrevista a Lino Barañaño).

Entre los dos elaboraron un proyecto para presentar a una convocatoria a subsidios de investigación de la Fundación Antorchas y el British Council. El proyecto consistía en realizar estudios preliminares sobre clonación. Los animales modelo escogidos eran ovinos en Escocia y bovinos en Argentina. El proyecto no fue aprobado y el principio de colaboración entre ambos grupos de investigación fue interrumpido<sup>142</sup>.

Entre 1994 y 1995 el IByME obtuvo financiamiento de la Agencia de Cooperación Internacional de Japon (JICA) para optimizar el clonado bovino. Cinco técnicos japoneses viajaron a la Argentina para realizar una capacitación en la tecnología de transferencia nuclear para la clonación de bovinos a partir de células embrionarias (Entrevista a Lino Barañaño). Se realizaron las primeras experiencias de trasplante nuclear de Argentina, pero no se obtuvieron embriones clonados (CV Barañaño).

Entre el año 1994 y 1996 el doctor Marcelo Rubinstein obtuvo financiamiento también del CABBIO para producir animales transgénicos en el Instituto de Ingeniería Genética y Biología Molecular (INGEBI – UBA – CONICET) con la técnica de microinyección. Como resultado Rubinstein logró producir los primeros ratones transgénicos de América latina y algunos embriones bovinos que expresaban un gen marcador (Barañaño, 2004).

El armado del grupo de I+D para realizar el proyecto incluía la participación de varios grupos de investigación provenientes de instituciones públicas. Se destacan el Instituto de Ingeniería Genética y Biología Molecular (INGEBI<sup>143</sup>–CONICET), el Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME<sup>144</sup>–CONICET) y la Facultad de Ciencias Veterinarias (UBA). A esto hay que agregar los grupos privados externos y los equipos pertenecientes a la empresa.

---

<sup>142</sup> Barañaño relata. “[...] años después encontré a Keith Campbell, ‘padre’ de la luego famosa oveja Dolly, en un congreso y comentó irónicamente ‘si nos hubiesen dado el subsidio de Antorchas tal vez Dolly hubiese nacido antes’” (Barañaño, 2004. 167).

<sup>143</sup> El INGENBI dispone de capacidad para desarrollos en Ingeniería Genética y Biología Molecular. Este instituto cuenta con grupos de investigadores en biotecnología vegetal y ha realizado varios convenios con la industria local para desarrollos en este sector. En el 2.000 contaba con veinte (20) investigadores (SECyT, 1999).

<sup>144</sup> El IBYME actúa en el área de salud humana investigando en fisiología, bioquímica y biología molecular. Dispone también de capacidad en el área de veterinaria y presta asesoramiento al sector productivo. En el 2000 contaba con 36 investigadores y 39 becarios (SECyT, 2009). El instituto IBYME fue contratado porque disponía de un sistema *in vitro* de células de glándulas mamarias que al introducir el gen se podía saber si la leche que daría el animal producía la hormona de crecimiento. De esta forma se evitó tener que esperar dos años de crecimiento y maduración del animal.

La coordinación de todo el proyecto era compartida entre un grupo de investigadores del INGEBI (liderados por Héctor Torres, Marcelo Rubinstein y Mirtha Flawiá) y Bio Sidus, mientras que la unidad de vinculación tecnológica de la UBA (UBATEC) realizaba las tareas de administración. El financiamiento del proyecto se realizó a través de un crédito de devolución contingente<sup>145</sup> del Fondo Tecnológico Argentino (FONTAR), creado en 1994 en el Ministerio de Economía de la Nación y que pasara en 1996 a la ANPCYT, dependiente de la Secretaría de Ciencia y Técnica de la Nación de aproximadamente un millón de dólares (fue el proyecto que logró el monto más alto).

#### **Box N° 22**

#### **Promoción de la innovación en el sector biotecnológico en la Argentina y creación del Fondo Tecnológico Argentino (FONTAR)**

Una vez finalizado el Programa Nacional de Biotecnología (1982-1991) la promoción de la actividad en biotecnología fue asumida por las directrices del Programa Nacional Prioritario de Biotecnología (1992-1996). Su creación fue impulsada por el Dr. Juan M. Dellacha, Subsecretario de Políticas y Planificación de la SECyT. Sus fondos debían estar orientados por las demandas del sector privado y los organismos públicos. Los programas nacionales contaban con dos instrumentos. Proyectos concertados y Becas orientadas. Como resultado concreto la SECyT y el CONICET realizaron una convocatoria de proyectos sobre líneas prioritarias y como resultado fueron financiados cuatro proyectos de biotecnología por un monto total de 168.000 pesos. No se destinó ninguna beca para el campo de la biotecnología.

A partir de 1996, con la asunción del Lic. Juan Carlos Del Bello en la Secretaría de Ciencia y Tecnología se realizó una reorganización del complejo de CyT argentino y el campo de la biotecnología recibió un nuevo impulso a través de diversos instrumentos.

Se pretendió separar funcionalmente las instituciones de CyT, con el objetivo de impulsar su dinamismo sistémico. La idea central fue la de diferenciar al menos tres funciones del sistema de CyT. la elaboración de políticas para CyT, la promoción de la CyT y, la ejecución de actividades de CyT.

La función de elaboración de políticas quedó concentrada en la Secretaría de Ciencia y Tecnología (SECyT), la función de ejecución de actividades de CyT se mantuvo en los centros establecidos de I+D y, para la función de promoción se creó una nueva institución dedicada exclusivamente para tal fin, la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCyT).

Para llevar a cabo su función, la ANPCyT conformó dos fondos. el Fondo para la Investigación Científica y Tecnológica (FONCYT), y el Fondo Tecnológico Argentino (FONTAR). Aunque cabe advertir que el FONTAR ya operaba en el Ministerio de Economía de la Nación. Con la reforma del área de ciencia y tecnología el FONTAR pasó a la ANPCyT para gestionar no sólo los instrumentos que venía administrando en el área económica (p.e. créditos de recupero contingente), sino otros instrumentos que administraba hasta entonces la SECyT. El FONTAR concentra los instrumentos de promoción de la innovación, mientras que el FONCYT reúne los instrumentos de promoción de la investigación científica y tecnológica. El FONCYT opera mediante una lógica de fondo concursable, abriendo sus instrumentos a todos los investigadores mediante convocatorias de proyectos.

Los principales instrumentos que ha utilizado el FONTAR desde su creación son los siguientes. (i) financiamiento crediticio; (ii) crédito fiscal y (iii) aportes no reembolsables (ANR). Para el diseño y aplicación de los instrumentos en el país se tomó en cuenta la experiencia de otros

<sup>145</sup> Es decir que solo se devuelve el crédito en el caso que se obtengan los resultados esperados. El proyecto se denominó. "Expresión de proteínas útiles para la industria farmacéutica en animales transgénicos".

países (Canadá, Chile, España, Brasil, entre otros) y a partir de 1999 se introdujeron cambios en la operación de los mismos a partir del análisis de su aplicación, sobretodo con la formulación de un nuevo programa de apoyo del Banco Interamericano de Desarrollo (Chudnovsky et al, 2005, López et all, 2006 y BID, 2006).

El FONTAR ha tenido políticas activas hacia el campo de la biotecnología en la Argentina. Se puede mencionar que desde su creación, 14 empresas recibieron, para proyectos biotecnológicos, créditos bajo la modalidad de créditos contingentes por un monto de 9 millones de dólares, sobre un total de 15 millones de dólares asignado bajo esa modalidad. En el período comprendido entre 1999 y el 2000, 11 empresas involucradas en 16 proyectos biotecnológicos, recibieron certificados de crédito fiscal por un monto de 4,5 millones de dólares (Vitagliano y Villalpando, 2003)

Además, en 1998 se puso en vigencia el Plan Nacional Plurianual de Ciencia y Tecnología (PNPCyT) orientado a fortalecer la conformación de un Sistema Nacional de Innovación basado en las interacciones entre el sector público y privado, buscando romper con el tradicional aislamiento de la actividad científica en la Argentina y con la escasa inversión del sector productivo en actividades de I+D. La biotecnología se constituyó en una de las prioridades a través del Programa de Biotecnología del Plan Nacional Plurianual. Este fue coordinado por el Dr. Juan M. Dellacha y contó con la colaboración del Foro Argentino de Biotecnología, representantes de empresas (incluida Bio Sidus) y organismos de ciencia y tecnología. Pero el programa no contó con recursos humanos y monetarios específicos, y por lo tanto, no pudo realizar acciones coordinadas en diferentes campos institucionales, ni contar instrumentos de promoción específicos para articular diferentes capacidades e instituciones. Los recursos utilizados se limitaron a los de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica, es decir, básicamente, el financiamiento de proyectos de I+D (Albornoz, Vaccarezza, Carullo y Zabala, 2001).

Por otro lado, en el Plan Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación 2004, se encuentran tres instrumentos destinados exclusivamente al campo de la biotecnología. Propuesta sobre Biotecnología UE-MERCOSUR, Centro Argentino Brasileño de Biotecnología (CABBIO) y Centro Internacional de Ingeniería Genética y Biotecnología (ICGEB). Sumado a ello, se incluyen Programas y Proyectos Estratégicos, como los del Área de Producción y Sanidad Agropecuaria (Programa de Biotecnología Aplicada al Agro, los Alimentos y la Salud) y los del Área de Salud (Vitagliano y Villalpando, 2003). A esto hay que agregar que en el 2003 existían aproximadamente en el país más de 115 centros, institutos y grupos de investigación, dependientes de universidades e institutos nacionales, y grupos técnicos de empresas privadas, que realizan actividades de I+D en el campo de la biotecnología (Vitagliano y Villalpando, 2003).

Según datos del FONTAR, el sector que más se benefició del financiamiento del organismo fue justamente el de productos químicos. "La Fabricación de Productos Químicos registró un crecimiento promedio interanual del 28% en términos de montos y del 20% en el caso de los proyectos aprobados, acumulando 320 proyectos por un monto superior a 131 millones de pesos entre 2003 y 2008 (el 13% del monto total aprobado). El 75% de los proyectos de esta rama de actividad estuvo focalizado a la fabricación de medicamentos humanos, veterinario, plaguicidas y productos químicos de uso agropecuario. Donde dos de cada cinco proyectos aprobados en este sector estuvieron localizados en la Provincia de Buenos Aires." (ANPCyT, 2009).

El INGEBI estaba interesado en realizar el proyecto porque significaba una oportunidad de poner a punto la técnica de generar mamíferos transgénicos con una importante suma de dinero que le permitiría comprar equipamiento para sus laboratorios.

Inicialmente, la intención del proyecto era obtener cabras<sup>146</sup> y vacas transgénicas<sup>147</sup> para la producción de una proteína humana. el activador tisular del

---

<sup>146</sup> La Facultad de Ciencias Veterinarias de la UBA acondicionó parte de sus instalaciones para tratar a las cabras y efectuar las cirugías sobre las mismas.

plasminógeno humano (tPA), la droga se inyecta inmediatamente después de sufrir un infarto cardíaco y reduce la mortalidad de esos pacientes. La elección de la droga se debió fundamentalmente a que la empresa disponía de cálculos de costos, productividad y retornos de la misma, datos exigidos por el FONTAR. Además se consideró el alto valor de comercialización de la droga, unos 2.000 dólares la ampolla.

Para Bio Sidus representaba un proyecto ambicioso porque incluía el desarrollo simultáneo de una nueva “plataforma de producción” y un biofármaco que no se encontraba entre las drogas ya producidas por la empresa.

Con el fin de generar un embrión transgénico, se utilizó la técnica de microinyección de ADN recombinante. Esta técnica fue aplicada con éxito por primera vez en 1980 en ratones, luego se logró obtener cabras, cerdos, ovejas y vacas transgénicas (Brink *et alli*; 2.000 y véase Box N° 20). La técnica consistía en la microinyección de un volumen muy pequeño de la solución de ADN en uno de los pronúcleos, que se forman inmediatamente después de la fecundación. La microinyección plantea algunos inconvenientes, entre ellos. la baja tasa de nacimientos transgénicos (solo el 1% de los animales nacidos eran efectivamente transgénicos), menos del 5% para cabras, ovejas y vacas (Brink, *et alli*. 2000. 141). Esto se debía entre otras razones a que las células se alteraban con la inyección de ADN, había dificultades para que el ADN inyectado sea incorporado de manera estable a la dotación genética de la célula y, finalmente, era necesario que se duplique la célula y que el embrión se pueda transferir con éxito a una vaca receptora. Esto implica mantener un gran número de receptoras que finalmente arrojarán muy probablemente resultados negativos. Además, la técnica era muy laboriosa porque exigía una estricta planificación de los tratamientos y las cirugías para recuperar los embriones producidos en vivo en el momento justo para ser transportados al laboratorio.

El proyecto enfrentó otros inconvenientes y desafíos. Por un lado, un acelerado cronograma determinado por los tiempos establecidos por el subsidio del FONTAR (debía realizarse todo el desarrollo en tres años), por otro, la duplicación de esfuerzos necesarios para la construcción simultánea de cabras y vacas genéticamente modificadas. La elección del animal se vio condicionada por los plazos del proyecto. Se privilegió el trabajo sobre cabras porque tiene un período de gestación más corto que la vaca y por lo tanto se puede saber en menos tiempo si el animal es transgénico. Otra

---

<sup>147</sup> Por lo general los países iniciaron el desarrollo de animales de granja como birreactores tienen una tradición ganadera importante. Holanda, Estados Unidos, Australia, Escocia.

razón para utilizar cabras fue que ya existía una empresa (Genzyme Transgenic Corp. de Massachusetts) que utilizaba ese animal para producir tPA y se podía acceder a artículos científicos con información sobre ese desarrollo.

Pero tal vez el principal desafío era organizacional. El proyecto requería la coordinación precisa de una decena de equipos de trabajo que pertenecían a diferentes disciplinas (veterinaria, embriología, agronomía, biotecnología) y diferente adscripción institucional de los investigadores.

Una parte de los equipos de investigación públicos respondía a las características de lo que Terry Shinn (2000) denomina *régimen disciplinario* de producción de conocimiento. Es decir, los miembros de estos grupos de investigación prestaban más atención a los requerimientos de publicación y prestigio del campo académico que a las características y necesidades del trabajo orientado hacia un proyecto, propias de un *régimen transversal* de producción de conocimientos. El choque de dos regímenes de producción diferenciales. aquéllos preocupados principalmente por el prestigio académico y la publicación de *papers* (y sólo lateralmente por el proyecto) y aquéllos preocupados exclusivamente por el “éxito” del proyecto tecnológico-comercial; constituyó un obstáculo en la coordinación requerida para la complejidad del desarrollo.

A pesar de los inconvenientes presentados, se logró producir ratones transgénicos en una primera etapa. Posteriormente se logró el nacimiento de cinco cabritos y una ternera, pero estos animales resultaron no ser transgénicos. De acuerdo a la literatura científica era necesario obtener al menos cien nacimientos para lograr entre uno y cinco animales transgénicos (Brink *et all*, 2000 y Barañao, 2004).

Esto no significaba que fuera imposible obtener vacas o cabras transgénicas utilizando la técnica de microinyección, pero su escasa efectividad, sumada a otros inconvenientes de equipamiento y el ajustado cronograma de trabajo se combinaban negativamente con los problemas organizacionales y la falta de coordinación de los grupos de trabajo.

Finalmente, la experiencia fue interrumpida en 1999. Se consideró que la forma de organización del proyecto no permitía sincronizar una multiplicidad de conocimientos, materiales, técnicas, procesos y equipos de trabajo adecuada a los tiempos y la escala de la experiencia. Como resultado, los directivos de la empresa decidieron discontinuar el proyecto.

A pesar entonces que no se habían obtenido los objetivos plateados, la firma, después de un período de negociaciones accedió a devolver el préstamo de devolución

contingente del FONTAR. Por un lado, esta decisión le permitía a la empresa mantener la propiedad de los conocimientos desarrollados y mantener una relación de cordialidad con las autoridades de la ANPCyT en vistas a conseguir en el futuro nuevos financiamientos de sus actividades de I+D. Por otro lado, el FONTAR, al recuperar el importante monto del crédito otorgado no veía debilitaba la imagen de su gestión.

#### **4.2.1.6.2. Segunda etapa. cooptación de recursos humanos, redefinición del artefacto y desarrollo *in-house*.**

En el año 2001, después de dos años de suspensión del proyecto, los directivos de Bio Sidus decidieron reiniciar el mismo, pero realizando modificaciones significativas. En parte, este cambio se relacionó con alteraciones radicales en el escenario de la biotecnología debido al logro de la primera clonación de un animal superior adulto a partir de células somáticas diferenciadas (Kolata, 1998).

La propuesta de algunos de los investigadores pertenecientes a instituciones de I+D públicas (fundamentalmente Lino Barañao) que habían participado de la primera etapa del proyecto, consistente en incorporar las modificaciones técnicas desarrolladas en la construcción de Dolly, convenció a los directivos de la firma.

Aunque al principio existían dudas acerca de la posibilidad de repetir la experiencia realizada por el Roslin Institute y PPL Therapeutics en la clonación de Dolly, finalmente se iniciaron negociaciones para recomenzar el proyecto utilizando la técnica de transferencia nuclear (véase Box N° 23).

#### **Box N° 23 Transferencia nuclear**

Esta técnica para producir animales transgénicos consiste en la introducción de un núcleo de células fetales no diferenciadas en el óvulo enucleado no fertilizado de un animal donante. Luego de ser activado mediante un pulso eléctrico y mantenido en cultivo durante un breve periodo, el embrión producido es luego transferido a un animal receptor hasta su nacimiento. A diferencia de la técnica de microinyección, la transferencia nuclear permite “seleccionar y expandir las células caracterizadas como transgénicas, con anterioridad a la generación de embriones transferibles” (Brink *et al*, 2000. 143) reduciendo la tasa de nacimientos de animales no transgénicos. Uno de los puntos decisivos del proceso de clonación es la preparación de las células donantes para que entren en estado G0, lo que modifica su crecimiento y permite la sincronización celular entre el núcleo donante y la célula receptora.

Nuevamente fue necesario obtener capacidades y tecnologías que la empresa no poseía, particularmente en transferencia nuclear, pero también en embriología y veterinaria. Además, estas técnicas debían ser coordinadas y compatibilizadas con las capacidades técnico-cognitivas disponibles en la firma, tales como las referidas a la

identificación, aislamiento y transfección de genes (que ya eran utilizadas en las proteínas producidas por la empresa).

La empresa retomó el proyecto pero operando una modificación sustancial en su organización. A diferencia de la etapa anterior, en la que la dirección y gestión del proyecto era compartida con varias instituciones públicas, en esta etapa se decidió concentrar la dirección y la radicación de los recursos humanos y el equipamiento en la empresa. Para ello se tomaron dos decisiones clave. internalizar las capacidades de I+D captando recursos humanos de grupos de investigación de centros públicos de investigación y, construir un laboratorio de clonación en la planta de la empresa y otras instalaciones para facilitar el control del desarrollo.

La contratación de los investigadores -mediante convenios de asesoramiento personal y prestación de servicios- posibilitaba un mayor control de la empresa sobre la dirección y la propiedad de los procesos y productos generados. De esta forma Bio Sidus se aseguró el control de la mayoría de las fases del proyecto. Áreas como las de clonación y veterinaria pasaron a responder directamente a los directivos y gerencia de la empresa. En los contratos se establecía además de la remuneración, las condiciones de confidencialidad y la propiedad de los conocimientos para la firma.

Carlos Melo junto a Marcelo Criscuolo de Bio Sidus coordinaron la tarea de los diferentes grupos.

Para hacer frente a los desafíos que implicaba la implementación de la técnica de transferencia nuclear, se iniciaron contactos para repatriar al investigador argentino, Daniel Salamone. Este había trabajado con el argentino José Cibelli -el cual había clonado vacunos en la Universidad de Massachusetts, Estados Unidos-, estaba obteniendo embriones clonados en el laboratorio de Jim Robl y, se encontraba finalizando su doctorado en Biotecnología Animal y Biomedicina también en esa misma universidad (CV Salamone, 2006 y Salamone et al., 2001). Regresó al país, se insertó en la Facultad de Agronomía de la UBA y tuvo un importante rol como responsable de la fusión celular (Entrevista a Daniel Salamone).

Claudio Santos (IByME), había sido formado en fertilización *in vitro* por Salamone y había trabajado en el IByME y en la firma Munar y Asociados. Fue contratado para el trabajo con ovocitos y la producción de embriones. Al poco tiempo fue contratado como empleado de Bio Sidus (Entrevista a Daniel Salamone).

Para la transferencia de embriones a campo se contrataron los servicios de la empresa Munar. El médico veterinario Jorge Artuso (SENASA) estuvo a cargo del



trabajo veterinario. Biólogos moleculares de Bio Sidus se ocuparon de la construcción genética para que el gen de interés se active en la glándula mamaria y codifique para la proteína deseada. El Dr. Leonardo Bussmann (IByME - CONICET) en cultivos y transfección de células. El Dr. Lino Barañaño (IByME- CONICET) fue el responsable de los cultivos celulares. Pero además tuvo un rol importante en la iniciativa para incorporar al equipo a Salamone, Bussman y Santos. En esta etapa no se realizó ningún convenio entre la empresa y las instituciones públicas a las que pertenecían los investigadores. Se contrató también a un ingeniero agrónomo para el cuidado del campo que tiene bajo su responsabilidad las pasturas de las que se alimenta el ganado.

Para la compra del instrumental necesario y la construcción del nuevo laboratorio de clonación dentro de las instalaciones de la empresa se siguieron las especificaciones técnicas que indicó fundamentalmente Salamone. Así, se adquirieron equipos para realizar el trasplante nuclear como el micromanipulador (equipo de movimiento de precisión de pipetas), estufas de cultivo, electroporador, equipo para fabricar microjeringas e incubadores para cultivo celular.

**Figura N° 30 - Micromanipulador y Laboratorio de Clonación de Bio Sidus**



Fuente. prensa de Bio Sidus

Al mismo tiempo que se construía el laboratorio se inició un exhaustivo relevamiento de información en revistas especializadas sobre los cuidados que requieren los animales clonados.

Los equipos de investigación comenzaron a desarrollar simultáneamente la clonación de vacas y cabras.

En primera instancia el área de clonación se dispuso a experimentar para tratar obtener una alta de supervivencia de los embriones clonados a partir de células adultas y

encontrar las condiciones consideradas más adecuadas para producir embriones clonados. Se compararon así diferentes sistemas de cultivo embrionario y distintos tipos de células somáticas donantes.

En la primera experiencia se hicieron 818 intentos de clonación, se llegaron a preñar 26 vacas y resultó en el nacimiento por parto natural de un ternero muerto el 28 de enero de 2002. Ese animal provino de un implante que se realizó a los pocos días de haberse puesto en funcionamiento el laboratorio de clonación. A partir de este resultado se hicieron varios análisis y replanteos en el proyecto. Hay que tener en cuenta que ese desarrollo era representado por varios de sus participantes como una competencia con el grupo del Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA) de Balcarce que estaba intentando clonar también bovinos (Véase Box N° 24).

**Box N° 24**  
**Proyecto de Clonado de INTA Balcarce**

El INTA Balcarce durante la década de 1990 tuvo un grupo de investigación especializado en fertilización *in vitro* y trabajo sobre embriones. El grupo de Biotecnología de la Reproducción estaba dirigido por Dr. Ricardo Alberio y lo integraban otros investigadores del INTA como Gustavo Palma, Juan Aller y Germán Kaiser

En el año 1999 el mencionado grupo obtuvo un financiamiento de la ANPCyT con el objeto de incorporar el método de clonado en el INTA en vista a su utilización en biomedicina. A partir de dicho financiamiento se adquirió equipamiento que se utilizó para adecuar el Laboratorio de Biotecnología de la Reproducción de la Estación Experimental del INTA Balcarce.

Para la puesta a punto de la técnica de clonación se sumaron al proyecto el hijo de Ricardo Alberio, Ramiro y el ruso Valeri Zakhartchenko, ambos investigadores del Departamento de Biología Molecular de la Universidad de Munich.

El proyecto consistió en la producción de embriones clones producidos a partir de células somáticas de animales adultos o de fetos. El responsable de los transplantes nucleares era Zakhartchenko, el cual estuvo tres meses (entre fines del año 2000 o principios del 2001) en el laboratorio. El investigador fusionó 819 óvulos con células somáticas, de los cuales un 22% de los mismos llegaron a ser embriones en condiciones de ser transferidos a 97 vacas Aberdeen Angus receptoras.

Como resultado de la transferencia de los embriones la única vaca receptora que continuó el embarazo murió el día 14 de julio del 2001, un mes antes de la fecha prevista del parto. Se comprobó que en su interior se encontraban dos fetos clones de la vaca Holando Argentino de la cual se había extraído el material genético. Por el estado de los fetos se estimó que ambos estaban vivos al momento de la muerte de su madre (INTA, 2001).

Aunque este hecho no puede considerarse exitoso, demostró la viabilidad de una parte significativa del proyecto. el alcance de las capacidades técnicas adquiridas en clonación y la factibilidad de su realización en bovinos. Se comprobó que el ternero era un clon y que tenía todos sus órganos en buen estado. Fue llamativo que esto se logró en muy pocos meses a partir del armado del laboratorio de clonado. Sumado a esto, se ponderó la mayor disponibilidad en la Argentina de bovinos y de capacidades científico-técnicas acumuladas sobre esta especie (veterinaria, embriología,

inseminación artificial) por sobre los caprinos. Como consecuencia se decidió descartar la clonación de esta última especie y continuar el desarrollo de vacas transgénicas.

La muerte del ternero se ajustaba a lo planteado por la literatura en esos años. Esta señala que hay una alta mortalidad perinatal en los terneros nacidos por clonado por varias razones (falta de desarrollo de ciertas funciones), en este caso tenía los pulmones inmaduros.

Además, tal como lo señalaba la bibliografía sobre clínica de clonado de animales, el ternero tenía un peso y una dimensión al nacer mayor a la un ternero “normal”.

A partir de ese hecho se decidió aumentar los cuidados intensivos del recién nacido. En este sentido se construyó un quirófano de campo completo adaptando elementos (esterilidad de la sala y del suelo, iluminación del lugar, poleas para manejar los animales, instrumentos de intubado respiratorio, camilla etc.) a los estándares requeridos para los cuidados veterinarios que requiere el nacimiento de animales clonados, por ejemplo, bajas defensas, neumonías al nacer, y la realización de cesáreas. Se contrataron los servicios del Dr. Roberto Salaberry, el cual quedó encargado de las cesáreas de los terneros y Dr. Guillermo Berra (INTA) de la neonatología.

**Figura N° 31 - Quirófano de campo de Bio Sidus en Baradero (Pcia. de Bs. As.)**



Fuente. Prensa de Bio Sidus



Fuente. Prensa de Bio Sidus

Con posterioridad a la experiencia de clonado relatada anteriormente se realizaron experimentos para desarrollar embriones bovinos producidos de líneas fetales transfectadas (Salamone, 2005). El uso de células fetales se presentaba en la literatura como más apropiado para realizar transgénicos.

En este punto, la empresa también decidió cambiar la proteína que pretendían producir a través del biorreactor animal. Mientras que en la primera etapa se intentó la

producción de tPA (activador del plasminógeno tisular), durante esta fase se decidió producir hormona de crecimiento humana (hGH).

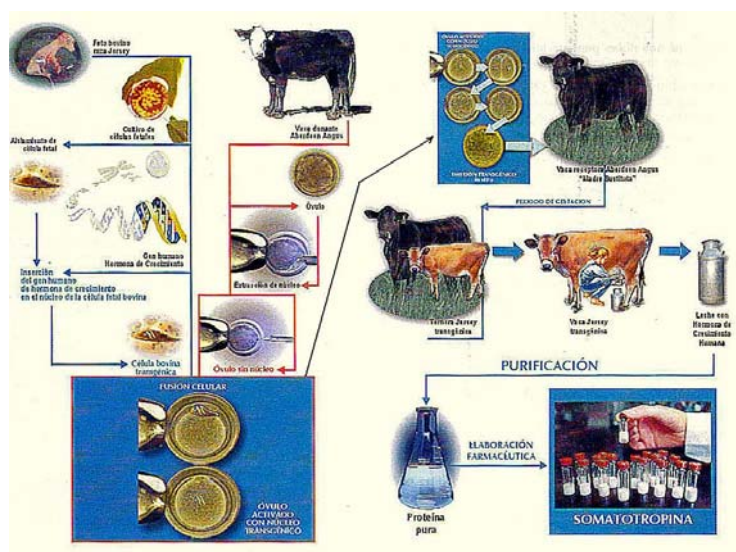
Una de las principales explicaciones para este cambio se encontraba en la necesidad de los investigadores de reducir el nivel de riesgo del proyecto. El tPA implicaba la incorporación de un nuevo producto para la empresa, al mismo tiempo que requería desarrollar procesos de identificación, aislamiento y transfección del gen, así como un nuevo proceso de purificación. Por el contrario, la hGH era una molécula ya producida por la empresa y, se contaba con conocimiento de estos procesos para su expresión de manera recombinante en bacterias y su purificación posterior.

El proceso consistió en lo siguiente. Por un lado se recolectaron ovarios del matadero y se obtuvieron óvulos maduros (no fertilizados) de una vaca Aberdeen Angus. A través de las maniobras realizadas con el micromanipulador se les extrajo el núcleo (enucleación) conformando lo que se conoce como un “ovocito recipiente”.

Por otro lado se tomaron un conjunto de células fetales de una vaca hembra raza Jersey, células llamadas “donante”. Se cultivaron y se les agregó el gen de la hormona de crecimiento humana. La dirección del proyecto decidió utilizar células donantes de esa raza por las siguientes razones. i) tiene buenos rendimientos de leche; ii) alto contenido de proteínas y iii) posee un tamaño menor a otras razas (por ejemplo Holando), lo que facilita su manejo en el parto previendo el aumento del tamaño de los clones (los cuales pueden llegar a duplicar el peso de uno “normal”). Se generaron así células Jersey fetales hembras con el gen de hormona de crecimiento. Hay células que aceptaron el gen y otras que no. Se realizó una selección de las transgénicas, se las introdujo mediante el micromanipulador en el ovocito recipiente y se las fusionó mediante un pulso eléctrico buscándose su activación. En un cultivo *in vitro* se producen las primeras divisiones celulares. A los ocho días a través de transferencia embrionaria fueron implantados en el útero de una vaca Aberdeen Angus receptora para que se gesten al espécimen. Se eligió esta variedad porque al ser grandes tienen un vientre apropiado para contener a los clones. El proyecto contó con 200 hembras receptoras que eran puestas en ese ciclo y sincronizadas a partir de un tratamiento hormonal.

Durante el primer año se transfirieron 133 embriones, de los cuales resultaron 61 preñeces y 13 nacimientos.

**Figura N° 32 - Esquema de obtención de la vaca clonada y transgénica en Bio Sidus**



Fuente. Prensa de Bio Sidus.

En agosto de 2002 se produjo el nacimiento por cesárea de la primera vaca clonada de Iberoamérica, llamada “Pampa”<sup>148</sup> (Prensa de Bio Sidus, 2002b y Salamone, 2003).

Dos meses después ya se contaba con otras cuatro terneras clonadas, tres de ellas transgénicas. En octubre de 2003 la empresa anunció que una de las terneras transgénicas había comenzado a producir leche conteniendo hGH<sup>149</sup>. Así Bio Sidus se constituyó en la primer empresa del mundo en obtener hormona de crecimiento humana en leche de vacunos clonados y transgénicos.

La firma solicitó los servicios del IByMe para que constate prematuramente si las terneras clonadas y transgénicas expresaban en su leche hGH. Este proceso podía demandar hasta dos años de espera, es decir, hasta que la vaca se desarrollara y quedara preñada. El IByMe fue contratado para obtener esa información a los pocos meses del nacimiento del ternero, porque a través de la utilización de un sistema *in vitro* de células de glándulas mamarias podía verificar si la leche expresaba la proteína deseada.

Durante esta etapa fueron varios los cambios en la construcción del proyecto (denominado por la empresa como “Tambo Farmacéutico”) respecto a la configuración

<sup>148</sup> La empresa argentina de reproducción animal Goyaique S.A. obtuvo sus primeros clones en el 2003.

<sup>149</sup> Se calcula que la producción de hormona de crecimiento humana extraída anualmente de la leche de una sola vaca equivale a la producción de un fermentador de 5.000 litros. Por lo tanto, con un animal transgénico se podría abastecer la demanda del mercado de América latina y con veinte (20) el mercado mundial (Entrevista a Bercovich y prensa de Bio Sidus).

socio-técnica anterior que dan cuenta de un proceso de desarrollo de tecnologías y acumulación de conocimientos, pero también de un proceso de aprendizaje generado en la relación inter-institucional. Esto implicó la apropiación de conocimientos y recursos y la adquisición de experiencia sobre la construcción de vínculos de I+D.

Del mismo modo que en la etapa anterior del proyecto, es necesario resaltar que la viabilidad del mismo depende de una configuración socio-técnica en la cual indisociablemente participan elementos organizacionales y técnicos. La disponibilidad de la técnica de transferencia nuclear y de los equipos necesarios no es suficiente para explicar el nacimiento de las terneras clonadas. Para la ejecución del proyecto fue necesario un nuevo diseño organizacional basado en el control completo del proceso y la centralización de las actividades y los recursos. Incluso hay varios profesionales externos a la firma que también habían participado en la primera etapa, pero que en la segunda lo hicieron bajo la sola dirección de la firma, como Claudio Santos, Lino Barañaño y Carlos Munar, entre otros.

De esta forma se privilegió una gerencia de proyectos que cooptaba recursos, imponía tiempos de investigación y promovía el desarrollo *in-house*.

#### **4.2.1.6.3. Tercera etapa. Aumento de la escala, regulaciones y propiedad**

El nacimiento de los primeros animales clonados y transgénicos y, la comprobación de la expresión de la proteína en la leche de una de las terneras permitió la extensión y diversificación de los alcances del proyecto. Durante esta etapa, al pasar de la escala piloto a la escala productiva, los problemas que enfrentó el proyecto cambiaron y se sumaron nuevos actores.

Se continuó el trabajo de producción de clones transgénicos hasta disponer de un rodeo de aproximadamente una docena de animales capaces de producir la hGH en su leche (denominado por la empresa como “Dinastía Pampa”); una parte de los animales fue obtenida a través de la clonación de clones. También se propuso la obtención de un toro transgénico que permitiera continuar la ampliación del rebaño transgénico por medio de la reproducción sexual. Para la obtención del toro se recurrió nuevamente a los servicios de la empresa Munar para realizar superovulación y transferencia de embriones. De esta manera, los investigadores del proyecto pretendieron sostener su línea de producción de terneras transgénicas evitando el costoso proceso técnico de clonación y transgénesis. El nacimiento del primer ternero macho transgénico fue

anunciado en diciembre de 2004. En el año 2005 el campo de la empresa disponía de treinta (30) animales, contabilizando clones transgénicos y no transgénicos.

A medida que se consolidó el proyecto, se tomaron medidas para construir su viabilidad a escala productiva. Se invirtió en equipos y en personal de seguridad para el campo. Se estableció un mecanismo de control de la circulación de los animales para separar los clones y las vacas receptoras de los animales transgénicos. Sobre estos últimos se elaboraron historias clínicas completas y se establecieron controles (análisis de sangre cada quince 15 días, análisis de parasitosis) y una dieta específica a cargo de un equipo de veterinarios que realiza guardias las 24 horas en el campo. Los estudios de laboratorio sobre los animales se realizan en el INTA y en laboratorios de la red del SENASA (Entrevista a Jorge Artuso).

La inversión en el campo fue muy probablemente mayor que la insumida por el laboratorio de clonación<sup>150</sup>. Podríamos decir que el campo se transformó en un gran laboratorio, para lo cual se debieron adquirir equipamientos e instalar nuevos servicios. Como se mencionó anteriormente se construyó un quirófano de campo, con una camilla especial para la cirugía de vacas y reflectores de alta potencia para realzar las operaciones. Se instaló una línea de alta tensión en el campo. A esto se agregaron transformadores y equipos alternativos también de alta tensión. Se instalaron reflectores en varios lugares del campo, se compraron congeladoras para tener leche fría y se instaló un sistema de aire acondicionado en diversos espacios.

Resolver los procesos de purificación y control de calidad de la proteína no demandaron mucho esfuerzo para la empresa, porque ambos eran conocidos a partir de la producción de la misma vía bacterias. Una vez purificada la leche se han hecho controles de calidad de la hormona de crecimiento humana comparándola con los estándares internacionales. Está en desarrollo el medicamento que contendría la hormona de crecimiento humana para producir dosis inyectables en personas con síndrome de enanismo hipofisiario entre otras enfermedades.

La empresa se focalizó, además, en resolver varios problemas vinculados a la producción del medicamento como eliminación de ciertos virus, pautas para la validación del novedoso sistema de producción, eliminación de los lípidos de la leche y un método de congelado y descongelado de la leche que no perjudique la proteína.

---

<sup>150</sup> El campo donde se ubica el rebaño pertenece al dueño de la empresa.

Después de obtener el rodeo de vacas productoras de hGH, se decidió utilizar la capacidad ociosa del equipo de trabajo para comenzar la construcción de OAGM productores de otras proteínas recombinantes. Está en desarrollo. la hormona de crecimiento bovina (de aplicación en el ámbito veterinario para aumentar la productividad de las vacas lecheras)<sup>151</sup>, insulina humana (Fernández et alli., 2006) y un anticuerpo monoclonal contra un tipo de leucemia.

Todos son productos de los cuales se necesita una dosis alta en masa por unidad por dosis de administración diaria para ejercer una acción biológica significativa. La dosis de hormona de crecimiento humana es de 1,3 miligramos, en cambio la eritropoyetina y el interferón de 20 a 40 microgramos y el G-CSF 300 microgramos). También son drogas para tratar enfermedades con alta incidencia poblacional (en la Argentina hay 2 millones de diabéticos y 400.000 insulino-dependientes) y que suponen cronicidad en el tratamiento (como en el caso de la diabetes). Por lo tanto son productos que tienen costos altos de producción mediante los sistemas de fermentación y de cultivo celular tradicional.

Recién en esta etapa la empresa comenzó a plantearse seriamente la cuestión de la aprobación del modo de producción y de la droga producida por parte de los organismos regulatorios locales. Las regulaciones pertinentes, para el caso del “Tambo Farmacéutico”, no sólo comprenden la aprobación de drogas y procesos farmacéuticos, a cargo de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)<sup>152</sup> y la Comisión Nacional de Biotecnología y Salud (CONBYSA)<sup>153</sup>, sino también la aprobación de organismos genéticamente modificados

---

<sup>151</sup> Ese producto ya existe en el mercado y se produce a partir de bacterias. La hormona de crecimiento bovino fue aprobada por la FDA en 1994. Aumenta aproximadamente un 25% la producción de leche. El producto se utiliza en Estados Unidos, México y Brasil, Venezuela, Perú, entre otros países. El mercado mundial es de 500 millones de dólares. El producto de Bio Sidus competiría con el “Posilac” (somatotropina bovina recombinante) de Eli Lilly, la división de salud animal de Elanco y con el “Bomate”, de la división veterinaria de LG (Bär, 2008).

<sup>152</sup> La ANMAT se creó 1992 y reemplazó al Instituto Nacional de Farmacología y Bromatología, el cual había recibido en los años previos acusaciones de corrupción y críticas de parte de las firmas de excesiva demora en los trámites de aprobación de nuevos medicamentos. La creación del nuevo órgano de control iba en sintonía con las políticas de liberalización de la economía y la intención de varios sectores de que la industria farmacéutica nacional pueda ser competitiva en mercados externos. La ANMAT aumentó los controles en la producción de medicamentos y alimentos tratando de emular estándares de Estados Unidos y Europa (Pfeiffer y Camping, 2002). Las agencias de países desarrollados plantean guías para regular la producción, envasado y etiquetado en la industria farmacéutica, como la *Good Manufacturing Practices* (GMP) de la FDA, *Orange Guide* del Departamento de Salud y Seguridad Social de Gran Bretaña y las normas GMP del *World Health Organization*.

<sup>153</sup> La CONBYSA fue creada en 1993 en el ámbito de la ANMAT con la misión de “asesorar en el desarrollo y aplicación de la biotecnología en el campo de la salud humana”. Está integrada por representantes de la misma ANMAT y del Foro Argentino de Biotecnología (Dellacha et all., 2003).



y su liberación a campo de la Comisión Nacional Asesora de Biotecnología Agrícola (CONABIA)<sup>154</sup>.

En relación con la ANMAT, los avances fueron limitados, ya que la legislación mundial sobre productos farmacéuticos no disponía hasta hace poco tiempo de ningún caso testigo de producción de medicamentos a partir de biorreactores animales (Larrick y Thomas, 2001; Dyck et al. 2003)<sup>155</sup>.

La relación con la CONABIA, por el contrario, resultó mucho más fluida. La falta de experiencia en el país sobre el cuidado de animales transgénicos y las pocas experiencias conocidas derivaron en una negociación continua de las medidas sanitarias entre los funcionarios de la Comisión y el personal científico-técnico de la empresa. La aprobación de la resolución que regula los requisitos para proyectos de organismos animales genéticamente modificados (OAGM) se realizó en julio de 2003, con posterioridad al nacimiento de los primeros OAGM. La aprobación de la liberación a campo de los animales se obtuvo en diciembre de 2005.

Con el fin de resguardar derechos de propiedad intelectual, la firma solicitó varias patentes en Estados Unidos sobre procesos de producción exógenos de proteínas en la leche de mamíferos transgénicos<sup>156</sup> y patentes de producción de animales transgénicos<sup>157</sup>.

#### **4.2.1.6.4. Construcción de funcionamiento a través de la divulgación**

Existe otra forma de construcción del “funcionamiento” del “Tambo Farmacéutico”. Se basa en la divulgación de la construcción de las terneras clonadas y transgénicas. Al exhibir el desarrollo del Tambo Farmacéutico, los directivos de la empresa construyen simultáneamente capital en base a sus capacidades tecnológicas en el sentido empleado por Callon (2001). Es decir no simplemente como la generación de

---

<sup>154</sup> La CONABIA fue creada en 1991 y tiene como misión asesorar a la Secretaría de Agricultura, Ganadería y Pesca sobre las características de bioseguridad que deben reunir los materiales genéticos obtenidos por procedimientos biotecnológicos antes que los mismos sean incorporados al biosistema. Esta integrada por representantes del sector público y privado. En el ámbito del sector público participan el Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (SENASA), el Instituto Nacional de Semillas (INASE), INTA, CONICET, UBA y la Secretaría de Desarrollo Sustentable y Política Ambiental. El sector privado está representado por el Foro Argentino de Biotecnología, el Comité de Biotecnología de la Asociación de Semilleros Argentinos (ASA), entre otros (Dellacha et al., 2003).

<sup>155</sup> Uno de los principales inconvenientes para su aprobación ha sido la posibilidad de infecciones por virus desconocidos o de enfermedades tales como las de la “vaca loca”. Sólo recientemente, la EMEA (*European Medicines Agency*) aprobó la comercialización de la droga “Atryn” producida en cabras transgénicas por la empresa GTC Biotherapeutics. Para más detalles véase <http://news.bbc.co.uk/2/hi/science/nature/5041298.stm>

<sup>156</sup> Solicitud N° 10/952377 y PCT/US 2004/031819

<sup>157</sup> Solicitud N° 10/952376 y PCT/US 2004/032019

un *stock* de capacidades, sino como una estrategia de movilización e incorporación de intereses para enrolar nuevos actores. Es necesario resaltar la importancia de este punto. Aunque el Tambo Farmacéutico no está en condiciones de vender productos comercializables debido a la falta de aprobación legal del sistema de producción, los miembros de la empresa consideran que es útil en otros sentidos. En este caso, la generación de prestigio es clave para entender esa dimensión del funcionamiento del proyecto.

La creación del “Tambo Farmacéutico” y la “Dinastía Pampa” se desplegó en diversos espacios y fue estrictamente planificada. Participó del diseño de la estrategia comunicacional además del Departamento de Comunicaciones y Prensa del Grupo Sidus, la Consultora en Imagen y Comunicación Cafferata & Asociados y el Dr. Claudio Zin (médico y periodista).

Para comunicar la obtención de la proteína humana en la leche de una de las vacas se organizó una conferencia de prensa y un desayuno en La Rural, en octubre de 2003, donde se invitó prensa especializada, funcionarios (incluyendo ministros de la nación), médicos, personalidades del mundo científico, empresarios y banqueros. La presentación incluyó la presencia de varias vacas parte del experimento en un corral. A partir de ese evento y otras iniciativas de estrategia comunicacional el anuncio del logro de la empresa fue tapa en los diarios La Nación, Pagina12, El Cronista, La Prensa y fue nota central en los principales diarios y revistas de Capital Federal y del interior del país. Fue nota de tapa de las revistas El Cronista, Apertura, América Economía, Gestión, Mercado y Prensa Económica, entre otras. Formó parte de las noticias principales de noticieros del país. La noticia trascendió el ámbito nacional. Fue cubierta por agencias internacionales como Reuters, ANSA y EFE. Fue publicada por medios como El País de Madrid, El País de Uruguay, El Mercurio de Chile, Folha de San Pablo, La Opinión de Los Angeles.

Todas las notas eran positivas y destacaban i) el carácter nacional del logro científico y tecnológico; ii) la capacidad de Bio Sidus para generar proyectos de alta complejidad con proyección mundial y iii) el uso de la clonación para producir medicamentos a gran escala y a un menor costo que el presente.

Se destaca que “el logro” científico y tecnológico se presentó como algo realizado prácticamente de forma exclusiva por la empresa y no se divulgó (en las entrevistas, notas, materiales de difusión) salvo excepciones la gran cantidad de instituciones públicas de investigación a las cuales pertenecían los investigadores

contratados participantes del proyecto. Se presentó claramente como una iniciativa de Bio Sidus. Esto fue facilitado porque en la segunda etapa, la firma había solventado todos los gastos del proyecto, el cual no contó con aportes de fondos directos de origen público.

Además la empresa realizó, a través de algunos de sus investigadores, charlas informativas sobre el “Tambo Farmacéutico” orientadas tanto a público científico como a instituciones escolares o público en general. En algunos casos, estas charlas fueron organizadas en conjunto con los representantes comerciales de la firma, sobre todo en el interior del país. La empresa ha editado videos de divulgación entre los que se encuentra un video informativo sobre el proyecto Tambo Farmacéutico.

Incluso el diseño de la estrategia publicitaria obtuvo un premio “Premio Eikon” en el año 2004 a la mejor Campaña General de Comunicación Institucional.

A partir de esa difusión, el Presidente del Grupo de Empresas Sidus fue convocado como orador en distintos eventos tanto del ámbito empresarial, como vinculados a las políticas de ciencia y tecnología en la Argentina.

En el discurso sobre el proyecto “Tambo Farmacéutico” se hace hincapié en la generación de un mecanismo de producción de proteínas recombinantes más eficiente que los sistemas tradicionales. De esta manera, los investigadores y directivos del proyecto “Tambo Farmacéutico” han logrado posicionar a la empresa como un ejemplo destacado de la capacidad biotecnológica (científico-tecnológica) nacional.

**Figura N° 33 - Repercusiones del Proyecto Tambo Farmacéutico**

 <p>Presentación de las vacas clonadas y transgénicas en el Predio de la Sociedad Rural Argentina. Ginés González García (Ministro de Salud). Daniel Filmus (Ministro de Educación, Ciencia y Técnica.) Octubre de 2003</p>	 <p><b>LA NACION</b> <u>Ciencia y salud</u> <b>Notable logro de la ciencia argentina</b></p> <p>Clara, Dulce, Mansa, Linda y Pampa. Todas fueron producidas por clonación, pero sólo las tres primeras son transgénicas Foto: Gentileza Biosidus</p> <p><b>Nacieron en el país las primeras vacas clonadas transgénicas</b> <i>Fueron desarrolladas para producir hormona de crecimiento humana</i></p>	 <p>Reunión en la Sala de Audiencia de la Casa Rosada con el Presidente de la Nación en relación a la autorización de la liberación a campo de los animales. Andrés Bercovich, Marcelo Criscuolo, Marcelo Argüelles y Néstor Kirchner. 2005.</p>
--	---	---

#### 4.2.1.7. Terapia Génica de revascularización

##### 4.2.1.7.1. Los antecedentes al proyecto. colaboración científica internacional y acumulación de capacidades en la Fundación Favaloro

En el año 1998, el Dr. René Favaloro<sup>158</sup>, por entonces presidente de la Fundación Favaloro, inició una relación de colaboración científica con el Dr. Maurizio Capogrossi, Director del Laboratorio de Patología Vascular del *Instituto Dermopatico dell' Immacolata*, de Roma, Italia. Capogrossi, era un referente internacional en la terapia denominada angiogénesis, la cual consiste en generar vasos sanguíneos en el corazón o en los miembros inferiores en pacientes que padecen la enfermedad de aterosclerosis. Esta enfermedad genera el depósito de grasas en las paredes de las arterias, afectando las funciones de las mismas.<sup>159</sup>

<sup>158</sup> El Dr. René Favaloro fue ampliamente conocido en el ámbito de la cardiología por haber propuesto la técnica de cirugía del bypass aortocoronario o de revascularización miocárdica mientras trabajaba en la década de 1960 en la *Cleveland Clinic Ohio*.

<sup>159</sup> “Estos depósitos generan obstrucciones que dificultan la llegada normal de sangre a los diferentes órganos y músculos. La aterosclerosis es una enfermedad progresiva. Cuando la obstrucción se localiza en las arterias del corazón se denomina aterosclerosis coronaria. La obstrucción parcial de una arteria coronaria puede producir en el corazón un trastorno denominado isquemia, que consiste en la falta de oxígeno ante un aumento de su demanda, por ejemplo al realizar un esfuerzo.”

A partir de esta interacción se firmó un convenio de colaboración científica entre el *Instituto Dermatologico dell' Immacolata* (IDI) y la Fundación Favaloro. El proyecto consistió -en primera instancia- en experimentar con terapia génica con el objetivo de generar angiogénesis terapéutica coronaria (en el corazón) y periférica (en las extremidades). Se utilizó un producto desarrollado por el instituto italiano, una proteína que favorece el crecimiento de nuevos vasos. La construcción genética utilizaba como vector un plásmido de ADN bacteriano circularizado y el gen codificaba para la proteína Factor de Crecimiento Fibroblástico Tipo Acido (*Acidic Fibroblastic Growth Factor* - FGF1). El plásmido se utilizaba para transportar el gen humano FGF1. Dicho gen permite la producción *in situ* de la proteína dado que no se incorpora a los cromosomas, sino que permanece en forma transitoria en el lugar donde es inyectado.

Durante los años 1998 y 1999, en el marco del programa de intercambio, investigadores de la Fundación Favaloro viajaron al IDI para capacitarse en la técnica de angiogénesis por terapia génica para tratar isquemias. Capogrossi, por su parte, visitó en varias ocasiones la Fundación Favaloro con el objeto de interiorizar a los participantes del proyecto en los conocimientos y experimentos vinculados al desarrollo del procedimiento.

En 1.998 se desarrolló un experimento en un modelo animal en vistas a probar la capacidad de angiogénesis del plásmido desarrollado por el IDI en isquemia miocárdica crónica. Para la realización del mismo se procedió a la provocación de isquemia miocárdica crónica en cerdos. Pasadas tres semanas se aplicaron inyecciones intramiocárdicas del plásmido a través de catéteres en el grupo experimental. Luego de cuatro semanas, los cerdos tratados mostraron mayor densidad de vasos que los de los grupos de control (Del Valle *et alli*, 2002).

En el año 1.999 Favaloro logró interesar a los directivos de Bio Sidus en el desarrollo conjunto de un tratamiento de terapias génicas para administrar a pacientes con isquemia. La firma colaboraría fundamentalmente en la construcción genética del desarrollo.

Según investigadores de la Universidad Favaloro vinculados al proyecto, Favaloro convocó a Bio Sidus debido a que consideraba el desarrollo de las terapias génicas como una tecnología de “interés nacional”. Él pretendía que una empresa nacional de biotecnología del sector farmacéutico desarrollara la construcción genética,

---

([www.fundaciónfavaloro.org](http://www.fundaciónfavaloro.org)). Esta situación puede provocar desde una angina de pecho crónica hasta un infarto de miocardio, dependiendo del grado de obstrucción de la arteria coronaria.

que la Fundación Favaloro estaba importando de Italia. Entre las empresas de biotecnología de capitales argentinos, según esta interpretación, eligió la que consideraba había demostrado hasta ese momento mayor capacidades de I+D en biotecnología.

**Figura N° 34 - Los inicios de la relación entre La Fundación Favaloro y Bio Sidus**



Se puede ver a Marcelo Criscuolo, Marcelo Argüelles y René Favaloro, entre otros.  
Fuente. Infosidus (publicación del Grupo Sidus).

En la Fundación Favaloro existía una importante acumulación de conocimientos en distintas especialidades biomédicas (cardiología, cirugía cardiovascular, trasplante cardíaco) y una reconocida trayectoria en investigación clínica sobre patologías cardiovasculares. En particular, la experiencia previa de interacción con el IDI le permitió acumular conocimientos y capacidades sobre conocimientos directamente vinculados con el objetivo planteado. A nivel cognitivo habían accedido a conocimientos sobre inducción de angiogénesis a través de la técnica de terapia génica, análisis de factores de crecimiento y desarrollo de experimentos en angiogénesis en modelos animales. A nivel organizacional, el convenio con el IDI implicó la adquisición de capacidades de i) gestión de la interacción con grupos de investigadores especializados en biología molecular y bioquímica y, ii) gestión de pruebas pre-clínicas.

Bio Sidus antes de entrar en contacto con Favaloro, ya había evaluado el potencial estratégico de este tipo de tecnologías. Hacia fines de la década de 1990, las técnicas de Terapias Génicas eran consideradas en el ámbito de las ciencias biomédicas y en el sector farmacéutico internacional como una “promesa” para el tratamiento de diversas enfermedades. En este marco, en el año 1998, la firma había iniciado un proyecto de desarrollo de terapia génica (con vectores no virales y el gen de la Timidina Kinasa) para tratamientos de cáncer a partir de la interacción con un grupo de investigación del Instituto de Oncología Angel Roffo dirigido por Gerardo Gliking (Investigador de CONICET).

#### **4.2.1.7.2. Estrategia de co-gestión en I+D. La relación entre Bio Sidus y la Fundación Favaloro**

El proyecto multi-institucional de investigación y desarrollo de Terapias Génicas de Revascularización se inició hacia fines de 1999, con la participación de tres instituciones. la Fundación Favaloro, la Universidad Favaloro<sup>160</sup> y la firma Bio Sidus S. A.

El proyecto de Terapia Génica de Revascularización, al igual que el desarrollado entre la Fundación Favaloro y el IDI, preveía desarrollar un tratamiento para favorecer procesos de angiogénesis. Por un lado, suponía desarrollar *in house* la construcción genética que contuviera secuencias de ADN codificantes para una proteína con capacidad de generar vasos en casos de isquemia periférica y de miocardio. Pero la construcción genética no podía ser la misma debido a que ya estaba patentada por el IDI. Por otro lado, preveía desarrollar el modo y forma de administración de dicha construcción genética –similar al utilizado por el IDI– y dominar su uso. El inicio del proyecto contó con financiamiento tanto de las instituciones participantes como por parte de agencias públicas de financiamiento. En el año 1999 se obtuvo el primer financiamiento público de la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCyT) a través de un concurso de Ideas Proyecto (IP).<sup>161</sup>

El proyecto fue co-gestionado por las instituciones participantes y tuvo dos directores, uno por cada institución. La división de tareas intentó en principio tomar como criterio las diferentes capacidades tecno-productivas acumuladas por la firma y la fundación.

A pesar que Bio Sidus consideraba la experiencia de co-gestión de proyectos de I+D con grupos de investigación externos como problemática (véase el apartado Primera etapa. cooperación y co-gestión entre Bio Sidus, INGEBI, IBYME y límites socio-técnicos), en la relación con la Fundación Favaloro, se acordó compartir la dirección del proyecto.

---

<sup>160</sup> El Convenio de Colaboración Científica fue firmado entre Bio Sidus S. A. y la Fundación Favaloro. Sin embargo participó activamente personal científico de la Universidad Favaloro. Dado que en muchos casos estas dos instituciones presentan un alto grado de interacción y los investigadores participantes del proyecto de Terapias Génicas de Revascularización se desempeñan en las dos, en este trabajo se refiere como “Fundación Favaloro” a ambas instituciones. Sin embargo, también se hace referencia a la Universidad Favaloro, pero solo en los casos en que las actividades analizadas fueron desarrolladas exclusivamente por esta institución.

<sup>161</sup> Concurso de Ideas Proyecto 1999 de la ANPCyT. Nombre del proyecto. “Angiogénesis terapéutica en miocardio y músculo esquelético isquémicos utilizando terapia génica” (CV Crottogini, 2007).

Durante los años 1999 y 2000 Bio Sidus se ocupó fundamentalmente de desarrollar la construcción genética, es decir el plásmido que contiene el gen que expresa el factor de crecimiento. Para ese desarrollo la firma utilizó las capacidades propias adquiridas durante las décadas de 1980-1990 en identificación, aislamiento y transfección de genes. El área que más incumbencia tuvo en esa instancia fue la Gerencia de Desarrollo Tecnológico.

En la Universidad Favaloro el proyecto fue dirigido por Alberto José Crottogini, un doctor en Ciencias Fisiológicas (investigador Independiente de CONICET), Director del Departamento de Ciencias Fisiológicas, Farmacológicas y Bioquímicas de la Universidad Favaloro. Más específicamente la investigación se desarrolló en el Laboratorio de Angio-miogénesis Terapéutica de dicho Departamento.

A nivel técnico, la Fundación Favaloro lideró el desarrollo del modo de administración de la construcción genética en animales. La experimentación en modelos animales con el fin de desarrollar tratamientos para abordar patologías cardíacas es una capacidad diferencial importante con que cuenta la Fundación Favaloro. Asumió también la dirección de la confección de los protocolos de las investigaciones primero pre-clínicas y luego clínicas. En la Fundación Favaloro participó personal de las áreas de ecografía, cámara gamma y cateterismo.

En la fundación y la firma participaron tanto personas que tuvieron una dedicación *full time* al proyecto como otras que tuvieron además otras actividades vinculadas a su lugar de trabajo.

La coordinación del proyecto estuvo a cargo de Gustavo Vera Janavel, un médico de la Universidad Favaloro. Este médico, además de realizar tareas como docente del Departamento de Fisiología, Farmacología y Bioquímica y, como investigador de planta en el marco de ese Departamento de la Universidad Favaloro, realizó además de las operaciones de los animales, diversas tareas vinculadas a la gestión y administración orientadas a sostener el nexo entre los grupos participantes de las tres instituciones. Este rol de articulación fue relevante para el proceso, porque al igual que en el proyecto “Tambo Farmacéutico”, el proyecto “Terapia Génica de Revascularización” presentó en su interior la articulación de investigadores de diferente formación disciplinar: médicos, bioquímicos, biólogos moleculares y veterinarios pertenecientes a diferentes instituciones.

Para llevar a cabo los diferentes objetivos del proyecto se construyeron diversos problemas y se plantearon distintas soluciones a lo largo del proceso de interacción

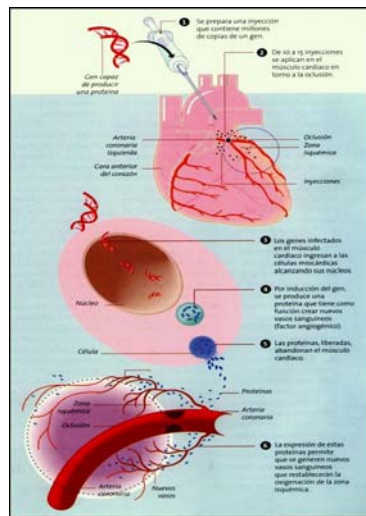


inter-institucional. Este proceso fue dinámico y dio lugar a lo largo de los años a la participación activa de diferentes gerencias en la firma Bio Sidus y áreas en la Fundación Favaloro.

Por un lado, se debió decidir qué factor de crecimiento se utilizaría para inducir procesos de angiogénesis. En esta decisión se sopesaron aspectos vinculados no solo a cuestiones técnicas sino también comerciales y de propiedad intelectual. Por ejemplo, siguiendo este último criterio se puso en consideración buscar un factor de crecimiento alternativo al desarrollado por el IDI, dado que su patente desestimaba su utilización en el proyecto. Los investigadores se orientaron a desarrollar el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (*Vascular Endothelial Growth Factor* - VEGF), el cual era utilizado por la firma Genentech para inducir el crecimiento del endotelio, es decir, un constituyente de los vasos ante isquemias del corazón y de las extremidades. Para intentar “rodear” esa patente se procedió a fabricar un vector diferente.

Una de las novedades del tratamiento consistió en cambiar la forma predominante de administración de la proteína VEGF. Según diversas investigaciones que habían utilizado la proteína VEGF, se había hallado que si se la administraba en el torrente sanguíneo de manera directa su efectividad se consideraba “baja” debido a que su vida media es “corta”. Por lo tanto, la relación costo-beneficio se analizaba como problemática, porque para lograr resultados “aceptables” era necesario administrar grandes cantidades de la proteína a través de una infusión continua. Además, su administración a través de bombas de infusión suponía rangos muy específicos de microgramos, dado que si se administraba en menor cantidad no se produce el efecto buscado y se administraba más de lo debido se provocan efectos adversos. Para solucionar ese inconveniente se decidió utilizar la técnica de terapia génica. La aplicación de esta técnica de la biología molecular en el presente proyecto consistía en inyectar a los pacientes el gen codificante de VEGF para que se induzca la producción de una proteína que ayude a que las mismas células del organismo fabriquen tejidos endoteliales, es decir, nuevos vasos, donde se realiza la aplicación (Véase Figura N° 35).

**Figura N° 35 - Esquema de Terapia Génica de Revascularización de Bio Sidus y Fundación Favaloro**



Fuente. Presentación en power point. “Utilidad de modelos animales para el desarrollo de terapia génica”, Gustavo Vera Janavel, 2005.

Otra de las decisiones relevantes de la construcción genética fue sobre el tipo de vector a fabricar. Según los investigadores del proyecto la utilización de virus como vector se encontraba restringida por la *Food and Drug Administration* (FDA), dado que en Estados Unidos se habían presentado situaciones evaluadas como de “riesgo” para los pacientes. Por lo tanto, se optó por construir un vector no viral, un plásmido, tal como se venía utilizando con la construcción genética del IDI pero que presentó aspectos diferenciales.

Una de las estrategias seguidas por las instituciones integrantes del proyecto para poner a punto los principales aspectos de la técnica de angiogénesis a través de terapias génicas fue la capacitación a través de la realización de cursos sobre esa especialidad. Entre los años 1999 y 2001, los líderes del proyecto de las dos instituciones viajaron a universidades y centros de investigación donde se estaba trabajando sobre angiogénesis.

En el año 2000, una vez que se finalizó la construcción del nuevo plásmido, el personal de ambas instituciones se abocó a realizar una investigación pre-clínica en un modelo similar al trabajado entre la Universidad Favaloro y el IDI. El experimento se desarrolló en la Fundación Favaloro. Los animales utilizados (cerdos) fueron obtenidos del bioterio de animales medianos y grandes de la Fundación Favaloro<sup>162</sup>. Se utilizó además un quirófano experimental, que también ya se encontraba disponible en la

<sup>162</sup> A partir del avance del proyecto se rediseñó el bioterio y se expandió su tamaño.

Fundación Favaloro, acondicionado con respirador y equipado con otros elementos similares a los utilizados para operar pacientes humanos.

A partir esas investigaciones pre-clínicas en cerdos un patólogo de la Fundación Favaloro encontró que el producto recombinante desarrollado por Bio Sidus producía un efecto terapéutico no buscado por el proyecto. No solo producía angiogénesis, es decir la inducción del crecimiento del vaso sanguíneo, sino también miocardiogénesis, es decir, favorecía la regeneración del músculo cardíaco. Por lo tanto, la terapia desarrollada producía un doble efecto terapéutico “angiomiogénico”. A partir de ese hallazgo, se presentó la posibilidad de abrir el espectro terapéutico del tratamiento, al poder tratar otro tipo de enfermedades. Esto reorientó la investigación y el desarrollo hacia la angiomiogénesis. Esto posibilitó aumentar la visibilidad del proyecto a partir de la publicación de la investigación en revistas referentes del campo a nivel internacional.

La novedad terapéutica también brindó la posibilidad de solicitar patentes. La firma, a través de la Gerencia de Asuntos Regulatorios llevó adelante los trámites de solicitudes de patentes tanto en Argentina como en Estados Unidos<sup>163</sup>.

En el año 2001, una vez finalizada la etapa de investigación pre-clínica en modelo animal, Bio Sidus y la Fundación Favaloro se plantearon nuevos problemas vinculados a la realización de investigaciones clínicas. Iniciaron las gestiones ante la autoridad regulatoria en el campo de la salud, la ANMAT, en vistas a comenzar la Fase 1 de un ensayo clínico en humanos para tratar aterosclerosis coronaria<sup>164</sup>.

La Fundación Favaloro asumió la dirección de la confección de los protocolos de las investigaciones clínicas. La dirección de la planificación de la investigación clínica fue asumida por dos investigadoras de reconocida trayectoria de la Fundación. Además, la Fundación Favaloro lideró el desarrollo del modo de administración de la construcción genética en pacientes humanos a través de catéteres, una de las especialidades de dicha institución.

Bio Sidus sobrellevó las presentaciones de las investigaciones clínicas ante la ANMAT. En este proceso fueron fundamentales las capacidades con que contaba la Gerencia de Investigación Clínica y la Gerencia de Asuntos Regulatorios.

---

<sup>163</sup> PCT / US02/14508, mayo 2002. “Method to induce neovascular formation and tissue regeneration”.

<sup>164</sup> Ensayo clínico. “Inyección intramiocárdica de un plásmido que codifica para rhVEGF165 en pacientes con enfermedad coronaria severa”, Investigadores Principales. L. Favaloro, M. Diez, O. Méndiz. Técnica de Administración. Inyección transendocardial. Población. 10 pacientes no tratables por Revascularización convencional. Objetivo. evaluación de la seguridad y toxicidad de pVEGF165 y su eficacia en mejorar la condición clínica, función miocárdica y colateralización. Tiempo de seguimiento. 24 meses

En el año 2001 las instituciones participantes obtuvieron un financiamiento de del FONCyT a través del instrumento Proyecto de Investigación y Desarrollo (PID)<sup>165</sup>. Estos fondos se utilizaron para continuar con el desarrollo y, en especial, para solventar la gestión de las investigaciones clínicas en humanos. A pesar de haber obtenido fondos, esta fase no estuvo desprovista de dificultades de diferente orden.

Por un lado, era el primer proyecto presentado en la ANMAT que pretendía aprobar un nuevo tratamiento en el país utilizando la tecnología de terapia génica. Por lo tanto, la ANMAT inició la conformación de una Comisión *ad hoc* que pudiera evaluar dicha presentación. Esto no representó una tarea sencilla, en parte debido a que en el país son escasos los investigadores en esa especialidad.

Por otro lado, se presentó una dificultad adicional, vinculada a la provisión de un instrumental clave para realizar la prueba clínica, lo que dificultó aún más los trámites a seguir frente a la ANMAT. El tratamiento prevé la administración del producto en el corazón mediante un catéter, el cual permite introducir el vector y la proteína ingresando por una arteria hasta el músculo cardíaco, aplicando así una inyección intramiocárdica<sup>166</sup>. En tal sentido, al mismo tiempo que se efectuaban las presentaciones en la ANMAT, en el año 2001 iniciaron las gestiones con la empresa Johnson & Johnson sede Argentina para que provea de diez catéteres -de uso único- para utilizar en la prueba clínica en los pacientes. Uno de los criterios seguidos para elegir esa firma fue que su instrumental estaba aprobado por la FDA. Pero la firma Johnson y Johnson se retiró en el año 2001 de la Argentina, lo cual dificultó las gestiones para lograr la provisión de ese instrumental. A pesar de ese inconveniente, los participantes lograron obtener otro proveedor del instrumental. una firma de Estados Unidos llamada Bioheart. Actualmente continúan los trámites para realizar las pruebas clínicas.

A partir del desarrollo obtenido y las pruebas pre-clínicas llevadas a cabo, el proyecto obtuvo diferentes clases de resultados.

El tratamiento desarrollado le permitió a las instituciones participantes tramitar actualmente patentes tanto en Argentina<sup>167</sup>, como en otros países. Estados Unidos, Canadá, México, Brasil, y países de la Unión Europea. Además, publicaron *papers*

---

<sup>165</sup> FONCyT, PID 2001-2002. “Angiogénesis y miocardiogénesis terapéuticas por terapia génica”. Subsidio 600.000 pesos por tres años con opción a cinco.

<sup>166</sup> De esta manera los investigadores evaluaban disminuir los riesgos que suponía administrar la proteína a partir de una cirugía.

<sup>167</sup> Patentes argentinas. “Método para inducir la proliferación neovascular y regeneración tisular”, INPI Acta Nro P010102313; “Método para inducir el preacondicionamiento tisular cardíaco”, INPI Acta No 020102360.

comunicando la investigación preclínica en revistas de alto impacto de la especialidad como *Gene Therapy*, *The Journal of Gene Medicine* y *Histochem Cytochem*. A su vez, obtuvieron diversos premios, por ejemplo, dos premios de la Sociedad Argentina de Cardiología<sup>168</sup> y el premio anual de la Asociación Argentina de Investigación Clínica<sup>169</sup>. Por otro lado, en la Universidad Favaloro están en vigencia desde el año 2.004 dos proyectos de investigación vinculados al desarrollo analizado. Los mismos permitieron formar recursos humanos especializados en terapia génica para revascularización cardiaca y periférica.

La construcción del funcionamiento de este proyecto se diseñó a partir de la co-gestión del mismo. Para el desarrollo del proyecto Terapia Génica de Revascularización entre Bio Sidus y la Fundación Favaloro fue fundamental una división de tareas que contempló las acumulaciones previas de ambos participantes. Las capacidades articuladas no solo fueron científicas sino también tecnológicas, organizacionales y económicas.

Este proyecto, al igual que otros que desarrolló Bio Sidus, le fue propuesto a la firma por investigadores ajenos a ella. Cabe destacar que dado el volumen de proyectos que diferentes centros de investigación -privados y públicos- y otras empresas proponen a la firma, esta designó personal específico para evaluarlos en la Gerencia de Desarrollo Productivo. De esta forma, la firma ha logrado formalizar un “estilo socio-tecnico” basado en la resignificación de proyectos de I+D propuestos por otras instituciones.

#### **4.2.1.7. Otros desarrollos**

Durante esta fase la Gerencia de Desarrollo Productivo también realizó otros desarrollos en conjunto con centros de I+D públicos y empresas tanto del país como del exterior.

Con instituciones del exterior se destacan los siguientes proyectos. En el 2000, Bio Sidus se sumó a una investigación para desarrollar a través de recombinación de ADN una vacuna contra el SIDA que apunta a bloquear la proteína viral Tat, que desencadena procesos que afectan el sistema inmunológico. El trabajo fue desarrollado

---

<sup>168</sup> XXIX Premio de la Sociedad Argentina de Cardiología (2002), por “La inyección intramiocárdica de un nuevo plásmido, codificante para factor de crecimiento de endotelio vascular, induce arteriogénesis en cerdos con isquemia miocárdica crónica” y XXX Premio de la Sociedad Argentina de Cardiología (2003), por “Reducción del tamaño del infarto de miocardio ovino durante la transferencia génica del plásmido codificante para factor de crecimiento de endotelio vascular humano”.

<sup>169</sup> Premio Lucio Cherny (2005) al mejor trabajo interdisciplinario, por “Efecto de la administración repetida de un plásmido codificante para vegf165 en conejos con isquemia vascular periférica”.

junto al Dr. Robert Gallo de la Universidad de Maryland (Estados Unidos) y la Universidad Pierre et Marie Curie de París (Francia).

En el 2001 participó del desarrollo de vacunas recombinantes orales. Más específicamente, un sistema de producción de vacunas contra el cólera y la fiebre tifoidea, a través de la obtención de bacterias no patógenas.

Y finalmente, a mediados de la década de 2000, aprovechando la nueva plataforma productiva de vacas transgénicas, Bio Sidus pretende desarrollar anticuerpos monoclonales contra leucemia para que sea producido en la leche de las vacas.

Con respecto a desarrollos en conjunto con instituciones de I+D del país, también se destaca que en 1.999, Bio Sidus junto a dos institutos del CONICET de la Provincia de Tucumán, el Centro de Referencia para Lactobacilos (CERELA) y la Planta Piloto de Procesos Industriales Microbiológicos (PROIMI) –especializada en procesos fermentativos y microbiología– de la provincia de Tucumán desarrollaron un compuesto con probióticos para el tratamiento de trastornos intestinales llamado Bioflora. CERELA trabajó en la selección de las bacterias, el PROIMI y Bio Sidus en la producción a escala industrial y, la empresa de biotecnología finalmente fue responsable de los ensayos clínicos (Fase 1), la aprobación –frente a ANMAT– y la comercialización del producto<sup>170</sup>. El preparado de bacterias intestinales utilizable en la regeneración de la flora bacteriana intestinal se lanzó al mercado argentino en el 2002.

Además, de manera autónoma se realizaron avances en distintos desarrollos para tratar diferentes patologías humanas. Por ejemplo un tratamiento para la leucemia (cladribina); un péptido para tratar heridas de la piel (factor de crecimiento epidérmico humano recombinante); una linfoquina inmunoreguladora para tratar alergias y como antitumoral (interleukina 4); una proteína que induce la formación de material óseo (paratohormona u hormona paratoidea); un tratamiento de trombocitopenias asociadas a quimioterapias para tratamientos oncológicos (trombopoyetina); un tratamiento para combatir coágulos en arterias coronarias (estreptoquinasa recombinante).

Finalmente, se destaca que la firma en los últimos años comenzó a incursionar en desarrollos para la industria de enzimas de uso industrial.

---

<sup>170</sup> Se inició la solicitud de una patente en la Argentina sobre “Método de Deshidratación y Preservación de Microorganismos”

En el 2001 Bio Sidus firmó un acuerdo de investigación con el Instituto Antártico Argentino para el análisis de la microflora del Continente Antártico al que denominaron “Genoma blanco”. Al poco tiempo decidieron focalizar la investigación en intentar descubrir una nueva especie de bacteria extremófila<sup>171</sup> en la región, capaz de vivir en aguas congeladas y con escasos nutrientes. El interés de la firma no radica tanto en el microorganismo en si mismo, sino en los genes que fabrican sus enzimas, las cuales tienen reacciones bioquímicas en condiciones donde una enzima normal no funcionaría (Entrevista a Alejandro Vidal). Después de aislar más de 400 organismos, finalmente descubrieron una nueva bacteria que se denominó “Bizionia argentinensis”, que posteriormente caracterizaron a nivel bioquímico y molecular<sup>172</sup>. Personal de Bio Sidus secuenció el genoma completo del microorganismo (algo pocas veces hecho en el país). El hallazgo podría tener alguna aplicación por ejemplo en la industria alimentaria o en la producción de jabones.

### **Bioteología vegetal**

A partir de 1992, Bio Sidus canalizó las actividades de I+D y producción en bioteología vegetal a través de la empresa Tecnoplant S. A.

En el sector agrícola realiza micropropagación de plantas de élite, genotipificación vegetal y desarrollo de plantas transgénicas con resistencias a patógenos y/o pesticidas. Pero también incursionó en el campo de la salud humana a través de proyectos de Molecular Farming, es decir la obtención de biomoléculas de uso humano en vegetales.

Entre todas esas líneas se destacan dos tecnologías utilizadas en la firma, la micropropagación y la transgénesis.

Una de las especialidades de esta división vegetal de la firma biotecnológica es la micropropagación de plántulas de productos frutihortícolas no tradicionales con alto grado de fitosanidad y de certificación varietal. En particular la empresa se especializó en la micropropagación de arándanos<sup>173</sup> y creó empresas de agronegocios relacionadas a ese producto. Berries de Argentina S. A. compra campos y se dedica al cultivo de los arándanos y Tecnovital S. A. a la exportación a Estados Unidos y Europa, alcanzando

---

<sup>171</sup> Los extremófilos son organismos especialmente adaptados a vivir en condiciones o ambientes muy diferentes de los habituales, como temperaturas muy altas o muy bajas; acidez o salinidad elevadas; ausencia de agua o gran cantidad de radiación.

<sup>172</sup> Esta descripción fue enviada al *Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, revista científica donde se comunican las nuevas entidades microbianas.

<sup>173</sup> También produce con esa misma técnica Frambuesas, Zarcamoras y Longberries.

en el 2005 ventas por 5 millones de dólares, a partir de la venta en contraestación respecto a Australia y Nueva Zelandia<sup>174</sup>.

Otro desarrollo importante de la firma, en el que viene trabajando hacer varios años, lo constituye la utilización de técnicas de ingeniería genética para obtener cultivares de papa resistente tanto a los principales virus de la región<sup>175</sup>, como a la acción de herbicidas (como el fosfotricina) que se utilizan para combatir la maleza que afecta el rendimiento del cultivo.

En primer lugar se ha hecho el desarrollo consistente en introducir genes virales en las plantas. Posteriormente se realizaron pruebas de resistencia en invernadero. Finalmente, se llevaron adelante pruebas en vistas a tramitar la liberación a campo por parte de la CONABIA.

## **4.2.2. Organización**

### **4.2.2.1. Estructura Organizacional**

En los primeros años de la década de 1.990 la firma rediseñó la estructura organizacional y amplió la planta de personal. Se creó una estructura formal jerárquica, con designación de responsables de gerencias y jefaturas.

Se crearon áreas en la firma biotecnológica que antes aportaba la firma farmacéutica matriz, pero que a partir de esta fase la firma biotecnológica necesitaba a partir de la estructura que se requirió sobre todo para el desarrollo, producción y comercialización de la eritropoyetina.

El cambio fundamental fue que se crearon áreas propias de una planta de producción de una firma biotecnológica. Cabe recordar que hasta el momento las áreas más significativas de Bio Sidus eran, por un lado, el Laboratorio de Ingeniería Genética, orientado al desarrollo de proteínas recombinantes y, el área de Producción de IFN leucocitario (Véase Figura N° 15).

Por un lado, se crearon las jefaturas de Administración, Desarrollo Comercial y Recursos Humanos. Por otro lado, se constituyeron áreas vinculadas específicamente a la producción de proteínas recombinantes. Se crearon nuevas jefaturas como Producción y Control de Calidad.

El armado de la jefatura de Control de Calidad fue responsabilidad de un bioquímico especializado en desarrollar técnicas analíticas. Se adquirieron en esos años

---

<sup>174</sup> La producción y exportación se expandió a partir de la devaluación.

<sup>175</sup> Potato Viru Y, Potato Leaf Roll Virus y Potato Virus X.



equipamientos para poder realizar analítica de proteínas como HPCL y equipamiento para electroforesis. La construcción de esta área incluyó la creación de un bioterio de roedores (ratones) para realizar los ensayos en vivo (a través del cultivo de células).

Posteriormente, en 1993 se realizó un rediseño y algunas jefaturas se convirtieron en gerencias, con sus respectivas jefaturas. La empresa pasó a funcionar con seis gerencias.

Por ejemplo, la Gerencia de Control de Calidad tuvo tres jefaturas, Estudios Analíticos, Ensayos Microbiológicos y Ensayos Biológicos (en vivo e *in vitro*). La Gerencia de Producción tuvo dos jefaturas, Producción en Células (cultivos celulares) y Producción en Bacterias (fermentación). La Gerencia de Producción, no era en sentido estricto solo un área de producción, sino que además hacía lo que se denominada desarrollo productivo, que es una instancia de adaptación de un desarrollo a escala productiva. El desarrollo productivo y la producción de la materia prima se hacía en la sede de Almagro y la producción galénica en la sede de Bernal.

Con el objetivo de no multiplicar los costos, había gerencias que prestaban servicios a otras. Por ejemplo, la Jefatura de Ensayos Biológicos de la Gerencia de Control de Calidad prestaba servicios a la Gerencia de Desarrollo (ex-Laboratorio de Ingeniería Genética) y la Gerencia de Desarrollo prestaba servicios a la Gerencia de Control de Calidad para la realización de controles genéticos.

Cabe destacar que si bien durante la década de 1990 comienzan a crearse áreas cada vez más específicas, en los comienzos de esta fase varios empleados hacían simultáneamente diverso tipo de actividades. La prestación de servicios de una gerencia hacia otra se mantiene hasta el año 2005. Esto se ve como una necesidad con el fin de no duplicar áreas, equipos y recursos humanos.

A partir del 2000 aproximadamente se profundiza la separación de las áreas de I+D de la de producción. Anteriormente tanto el área de control de calidad como la de producción también realizaban tareas de desarrollo (Entrevista a Aida Sterin Princ). En el año 2001 la Jefatura de Ensayos Biológicos (en vivo e *in vitro*) pasa de la Gerencia de Control de Calidad a depender de la Gerencia de Desarrollo prestando servicios a Control de calidad.

En el año 200 la Gerencia de Control de Calidad se subdivide agregándose la de Aseguramiento de Calidad. Esta se crea con el objetivo de adecuar cada vez más la empresa a los requisitos planteados por las entidades regulatorias de Estados Unidos y Europa, ante la expectativa de ingresar con biogénicos a esos países. La inclusión de

ese tipo de áreas es planteada por las normas de la *Internacional Conference on Harmonization* (ICH)<sup>176</sup> que regulan la industria farmacéutica.

Además, como los licenciarios de la firma biotecnológica en los diferentes países del mundo por lo general comercializan los productos a organismos del Estado, las agencias estatales regulatorias y/o sanitarias de esos países realizan inspecciones y auditorías en la planta de Bio Sidus para controlar la calidad de los procesos y productos. Esto conllevó a que crezca durante los últimos años la Gerencia de Control de Calidad y a que aumenten los autocontroles de los procesos, teniendo como horizonte las normativas de las agencias regulatorias FDA y EMEA.

Los cambios en las áreas de control de calidad y validaciones se corresponden con normas impulsadas por organismos internacionales replicadas por instituciones regulatorias nacionales. Se destacan por ejemplo las normas de carácter internacional impulsadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y en particular la Resolución 1.930 del año 1995 de la ANMAT. Estas regulaciones introdujeron mayores requerimientos de inspección y autoinspección para aspirar a homologar parámetros internacionales. Esto favoreció la aparición de nuevas áreas de control de calidad y validaciones y, la redacción y seguimiento de normas operativas para intentar conseguir trazabilidad en el proceso productivo.

Se crea en el año 2000 Departamento de Propiedad Intelectual el cual depende directamente del Director Ejecutivo. Este nuevo Departamento tiene por funciones la preparación de los acuerdos de licencia y distribución de los productos, de licencia de propiedad intelectual, de transferencia de tecnología y de colaboración conjunta con organismos nacionales e internacionales, estatales o privados. Es el responsable de la elaboración de dictámenes sobre patentabilidad, preparación y tramitación de solicitudes de patentes de invención en Argentina y, coordinación de tramitaciones en el exterior. Gestiona las marcas comerciales de la empresa. Finalmente, diseña las políticas de protección de información confidencial (Entrevista a Cristina Devoto).

Durante esta fase se ejecuta una política de patentamiento activo de procesos desarrollados en la firma. Se patenta en países que compran o potencialmente podrían

---

<sup>176</sup> Participan de la misma las autoridades reguladoras y de la industria farmacéutica con el objeto de realizar discusiones técnicas y científicas sobre los requerimientos necesarios para analizar la seguridad, calidad y eficacia de los medicamentos. Los miembros fundadores de la ICH son las autoridades reguladoras de la Unión Europea (CPMP), de los Estados Unidos (FDA) y del Japón (MHW) y, las asociaciones de la industria farmacéutica de estos mismos países (EFPIA, PhRMA y JPMA). Además, forman parte como miembros observadores la OMS, Canadá y la EFTA, así como la Federación Internacional de la Industria Farmacéutica (IFPMA).

comprar los productos de la firma. La decisión de qué patentar se toma a partir del diálogo fundamentalmente con las gerencias de Desarrollo Comercial y Desarrollo Productivo. Además, personal profesional de esta última gerencia asesora al personal del Departamento de Propiedad Intelectual en los contenidos cognitivos de la gestión de las patentes (Entrevista a Cristina Devoto).

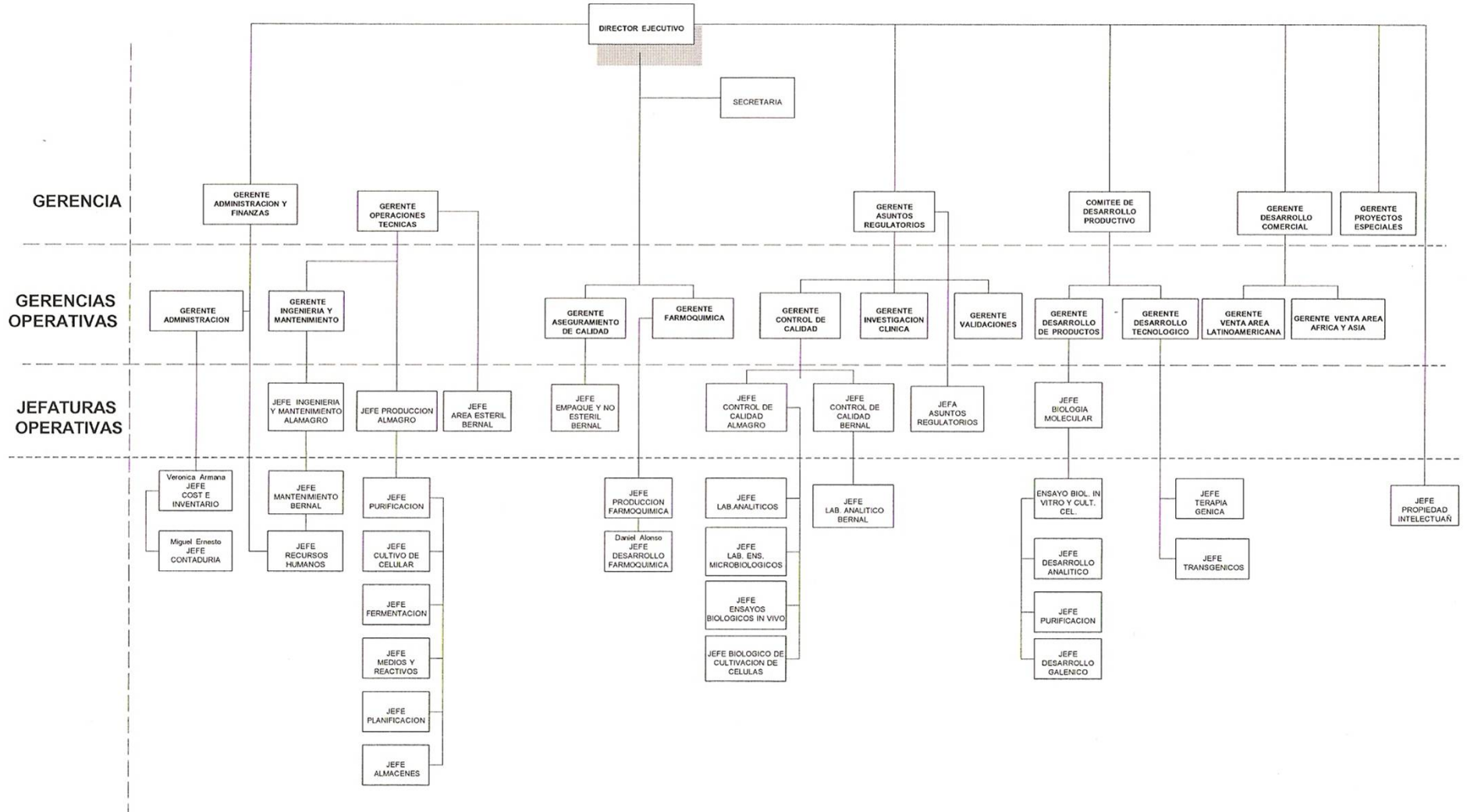
Durante los últimos años la firma aumenta las técnicas para proteger el conocimiento generado no solo a través del patentamiento, sino también a partir de la firma de convenios de confidencialidad de todos los empleados, tanto profesionales como técnicos y cualquier otro personal que trabaje transitoriamente con Bio Sidus.

Entre los años 2002 y 2003 se realiza un nuevo rediseño de la estructura organizacional, la cual se complejiza en varios aspectos.

Se crean nuevas gerencias (operativas) y jefaturas y, se formalizaron en mayor medida las jerarquías y los ámbitos de incumbencia de los empleados. Se amplió horizontalmente la estructura. Se crearon seis “super-gerencias” a cargo de profesionales con importante trayectoria en la firma. Administración y Finanzas, Operaciones Técnicas, Asuntos Regulatorios, Desarrollo Productivo, Desarrollo Comercial y Proyectos Especiales.

Este rediseño de la estructura organizacional se efectuó porque se consideró que la situación anterior con un núcleo gerencial pequeño demandaba que cada gerente esté a cargo de un gran número de responsabilidades. Con la creación de las nuevas gerencias se buscó repartir las responsabilidades en un mayor número de personas (Véase Figura N° ).

Figura N° 36 - Organigrama de Bio Sidus hacia el 2005.



En esos años como consecuencia de haber crecido la cantidad de desarrollos simultáneos en la firma, la Gerencia de Desarrollo se divide en dos gerencias operativas, la Gerencia de Desarrollo Tecnológico y la Gerencia de Desarrollo de Productos.

La Gerencia de Desarrollo de Productos se dividió en las siguientes jefaturas. Biología Molecular, Ensayo Biológico *in vitro* y Cultivo Celular, Desarrollo Analítico, Purificación y Desarrollo Galénico. Con esta gerencia se buscó reproducir en escala piloto los principales estadios productivos, de tal manera que cuando el producto pasa a producción se necesita solo el escalado productivo y no desarrollos más básicos.

La Gerencia de Desarrollo Tecnológico está a cargo de las siguientes jefaturas. Desarrollo de Animales Transgénicos, Terapias Génicas e Interacción con otras instituciones y empresas. Es decir en esta gerencia se concentran los proyectos tecnológicos que no se realizan exclusivamente en Bio Sidus, sino en conjunto con otras empresas e instituciones.

La Gerencia de Operaciones Técnicas se subdivide agregándose la de Asuntos Regulatorios. Esta incluye tres gerencias operativas. Control de Calidad, Validaciones e Investigación Clínica<sup>177</sup>.

En esta fase se profundiza la independencia de la firma biotecnológica de la farmacéutica en cuanto a la administración. En Bio Sidus se crea en el 2003 la Gerencia de Administración y Finanzas que es ocupada por el Jefe de Contaduría de Sidus y parte de su equipo (Jefe de Finanzas y Supervisor de Cuentas). Varios nuevos puestos en el área de administración son ocupados por personal que pasa de Sidus a Bio Sidus. Desde el punto de vista de los empleados la motivación para cambiarse a la firma biotecnológica radica en que creen que esta tiene una mayor proyección que la farmacéutica.

A partir de la creación de la Gerencia de Administración y Finanzas, las decisiones sobre las líneas de investigación y desarrollo de la Gerencia de Desarrollo Productivo se formalizan mucho más y la agenda tecnológica está en mayor grado condicionada por los estudios e informes que se producen en aquella gerencia. Es decir, se analiza de manera sistemática la tasa de retorno de toda inversión en I+D. Esto se realizaba de manera *ad hoc* en las fases anteriores.

Las gerencias operativas de Bernal tienen poca autonomía, ya que dependen de las gerencias de la sede Almagro.

---

<sup>177</sup> Antes era un área que dependía de la de desarrollo.

#### 4.2.2.2. Dirección, gerenciamiento y toma de decisiones

La empresa en esta fase tuvo una gran continuidad en su dirección. El Presidente de la empresa continuó siendo Marcelo Argüelles, el Directorio se mantuvo ocupado por familiares del Presidente y, el Director Ejecutivo que asumió en 1990, Marcelo Criscuolo, permanece en su cargo hasta la actualidad.

Después se la crisis interna producida a partir de la salida del grupo de los moleculares, el nuevo Director Ejecutivo impuso un nuevo estilo de gerenciamiento. Los mecanismos de consulta y decisión se formalizaron y sistematizaron y, se produjo una descentralización horizontal de la información.

En 1990, la salida abrupta y masiva de gran parte del staff del grupo fundador de la empresa coincidió con la necesidad de montar rápidamente áreas en la empresa destinadas a la producción, control de calidad y proceso galénico de proteínas recombinantes escaladas a través de cultivo de células (eritropoyetina) y fermentación bacteriana (interferón alfa). Ante esa coyuntura vertiginosa la dirección de las gerencias fue confiada a profesionales que se contrataron en 1990 con formación de posgrado en el exterior. En cambio las jefaturas fueron ocupadas por jóvenes recién graduados que habían entrado unos años antes a la firma.

La salida de los moleculares tuvo otras implicancias en la toma de decisiones. En primer lugar, bajó el nivel de conflictos internos, en este sentido sirvió para unificar esfuerzos y, fortalecer la cooperación y las relaciones de confianza. En segundo lugar, al irse uno de los grupos, de disolvió la controversia entre apostar por el interferón leucocitario o el de ADN recombinante, o en otros términos entre la tecnología biológica y la biotecnológica. La elección por esta última estuvo signada por el lanzamiento de eritropoyetina y por saber que a partir de 1990 tenían un competidor en el país. Porque el grupo de los moleculares creó diversas empresas de biotecnología (Genargen, PC-Gen, Zelltek)<sup>178</sup> en Argentina, donde desarrollaron, produjeron y comercializaron, en principio, los mismos biofármacos que Bio Sidus (eritropoyetina, interferón).

El nuevo Director Ejecutivo se ocupó de formalizar más en esta etapa la organización de la firma y las funciones de cada gerencia y jefatura.

---

<sup>178</sup> Para una perspectiva antropológica de PC-Gen y Genargen véase Stagnaro (2005).

Las decisiones estratégicas de la dirección se fueron tomando en consulta con los gerentes, pero la decisión final era del Presidente. Por ejemplo las líneas de I+D durante la primera y segunda fase eran decididas fundamentalmente por los profesionales que se desempeñaban en el Laboratorio de Ingeniería Genética, en cambio durante la tercera fase la decisión era compartida entre varios gerentes. Además de la Gerencia de Desarrollo Productivo participaban la de Administración y Finanzas, Asuntos Regulatorios, Desarrollo Comercial y la Jefatura de Propiedad Intelectual.

El aumento constante de la cantidad de productos lanzados durante la década de 1.990 en coincidencia con el creciente tamaño de la firma fue profesionalizando las diferentes áreas y, creando nuevas y constituyendo más niveles.

A partir del 2002 dispone de una estructura de cuatro niveles diferenciales de responsabilidad y toma de decisión. Gerentes (o super-gerentes), Gerentes Operativos, Jefes Operativas y el resto del personal. Se formalizan en mayor medida las jerarquías y los ámbitos de incumbencia de los empleados.

Se destaca que durante esta fase la firma generó la capacidad de articular varios equipos de trabajo en temas nuevos, para resolver problemas cognitivos y tecnológicos sobre áreas tecnológicas sobre las que no tenía acumuladas capacidades. Esto implicó una organización interna flexible orientada a proyectos, donde diversas áreas prestaban servicios a proyectos multi-institucionales y multi-disciplinarios.

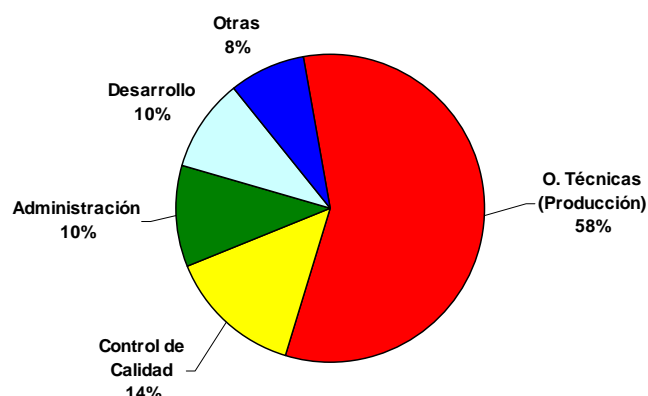
#### **4.2.2.3. Perfil, formación del personal y distribución por gerencias**

La evolución de la cantidad de personal fue constante. El plantel en el año 2005 aumentó a 367 integrantes, 211 en la sede de Almagro y 156 en la sede de Bernal<sup>179</sup>.

---

<sup>179</sup> La edad promedio del personal ronda los 37 años.

**Figura N° 37 - Distribución del personal por gerencia. Año 2005**



La Gerencia de Operaciones Técnicas que lleva adelante la producción de los principios activos de los biofármacos demanda casi el 60% del personal de la firma. Le sigue la Gerencia de Control de Calidad (14%) se explica a partir de las cada vez más exigentes normas nacionales e internacionales sobre la materia. El tercer lugar en cantidad de personal es compartido entre la gerencia de Desarrollo Productivo y la de Administración. Las otras áreas de “apoyo” (como Desarrollo Comercial), presentan menor cantidad de personal.

La planta de Bernal tiene una estructura piramidal con solo seis profesionales en puestos de dirección, 39 técnicos y 104 operarios que realizan tareas de fraccionamiento y terminado de los productos. En cambio la planta de Almagro tiene 120 profesionales y técnicos y, 55 operarios (Véase Cuadro N° 19).



**Cuadro N°19 - Distribución del personal por gerencia y categoría en sede  
Almagro (2005)**

Gerencia	Categoría					Total	%
	Profesionales	Administrativos	Técnicos	Operarios	Becarios		
Operaciones Técnicas	7	7	30	37		81	38,4
Control de Calidad	6	2	17	7		32	15,2
Aseguramiento de Calidad	3	1	1			5	2,4
Validaciones	2		2			4	1,9
Asuntos Regulatorios	3					3	1,4
Farmoquímica	3		1			4	1,9
Investigación Clínica	1	1				2	0,9
Desarrollo Productivo	14		8	6	6	34	16,1
Administración	13	15	2	5		35	16,6
Desarrollo Comercial	3	3				6	2,8
Dirección Ejecutiva	4	1				5	2,4
<b>TOTAL ALMAGRO</b>	<b>59</b>	<b>30</b>	<b>61</b>	<b>55</b>	<b>6</b>	<b>211</b>	<b>100,0</b>
<b>%</b>	<b>28,0</b>	<b>14,2</b>	<b>28,9</b>	<b>26,1</b>	<b>2,8</b>	<b>100,0</b>	

**Cuadro N° 20 - Distribución del personal por gerencia y categoría en sede Bernal.**

**Año 2005**

Gerencia	Profesionales	Administrativos	Técnicos	Operarios	Becarios	Total	%
Operaciones Técnicas	2	4	23	100		129	82,7
Control de Calidad	3	1	13	3		20	12,8
Aseguramiento de Calidad	1		1			2	1,3
Desarrollo			2			2	1,3
Administración		2		1		3	1,9
<b>TOTAL BERNAL</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>39</b>	<b>104</b>		<b>156</b>	<b>100,0</b>
<b>%</b>	<b>3,8</b>	<b>4,5</b>	<b>25,0</b>	<b>66,7</b>	<b>0,0</b>	<b>100,0</b>	

<b>TOTAL AMBAS SEDES</b>	<b>65</b>	<b>37</b>	<b>100</b>	<b>159</b>	<b>6</b>	<b>367</b>	
<b>%</b>	<b>17,7</b>	<b>10,1</b>	<b>27,2</b>	<b>43,3</b>	<b>1,6</b>	<b>100,0</b>	

Fuente. Departamento de Recursos Humanos de Bio Sidus

Se destaca el alto porcentaje de profesionales (18%) y técnicos (27%) altamente calificados dentro del total de personal de la firma.

En la sede de Almagro, se concentra un gran porcentaje (38%) del personal en la Gerencia de Operaciones Técnicas. Le siguen las gerencias de Administración, Desarrollo Productivo y Control de Calidad. La sede de Bernal concentra prácticamente casi todo su personal (83%) en el área de producción, seguida por la Gerencia de Control de Calidad.

Con respecto a lugar de formación educativa de los profesionales que ha reclutado la firma, como se puede ver en el Cuadro N° 21, la gran mayoría (70%) proviene de la Universidad Nacional de Buenos Aires (UBA)

### **Cuadro N 21 - Universidades donde se formaron los profesionales de Bio Sidus.**

**Año 2005**

<b>Universidad</b>	<b>Cantidad</b>	<b>%</b>
Universidad de Buenos Aires (UBA)	44	70
Universidad Tecnológica Nacional (UTN)	3	5
Universidad Argentina John F. Kennedy (UK)	3	5
Universidad del Salvador (UNSA)	2	3
Universidad Argentina de la Empresa (UADE)	2	3
Universidad de Belgrano (UB)	1	2
Universidad Nacional de Córdoba (UNC)	1	2
Universidad Centro de Altos Estudios en Ciencias Exactas (CAECE)	1	2
Universidad de la Marina Mercante (UDEMM)	1	2
Universidad Nacional del Sur (UNS)	1	2
Universidad Nacional Lomas de Zamora (UNLZ)	1	2
Universidad Nacional de Luján (UNLU)	1	2
Universidad Nacional de La Plata (UNLP)	1	2
Universidad de Morón (UM)	1	2
<b>TOTAL</b>	<b>63</b>	<b>100</b>

Fuente. Departamento de Recursos Humanos de Bio Sidus

En lo que se refiere a los canales para contratar nuevo personal profesional a la firma, la selección del mismo se hace a partir de las relaciones personales de empleados de la firma (ex – compañeros de la universidad, participantes de congresos científicos, etc.). En algunos casos los asesores externos de la firma también ayudan en esa tarea, a partir de recomendaciones (véase apartado 4.2.2.5).

Algunos investigadores (de la Gerencia de Desarrollo Productivo) se relacionaron en principio con la firma a partir de realizar actividades vinculadas a su beca en la planta y luego pasaron a ser empleados de la firma.

Con respecto a la contratación de técnicos, se contratan en un alto porcentaje graduados de la carrera terciaria de Biotecnología de la Escuela ORT, a partir de una relación de confianza de varios años que se tiene con la institución.

En general, en las contrataciones de cualquier tipo de empleado se trata de contratar personal de Sidus (Plata Pilar), a pesar de que varios empleados de la farmacéutica manifiestan su intención de trabajar en Bio Sidus, porque consideran que una empresa de biotecnología tiene mayor proyección que una farmacéutica tradicional.

Se observa que mientras los gerentes se formaron en universidades del exterior, ya sea a nivel de grado o postgrado, los responsables de las gerencias operativas y las jefaturas operativas lo hicieron fundamentalmente en la empresa y a través de la realización de algunos cursos puntuales en el exterior.

Se resalta que la mayoría de los gerentes de Desarrollo Productivo, Desarrollo de Productos, Desarrollo Tecnológico, Investigación Clínica, antes de incorporarse a la empresa, se han desempeñado como investigadores en el marco de universidades nacionales o del exterior. Además, han transitado previamente por instituciones reconocidas del complejo de las ciencias biomédicas del país como el Instituto de Investigaciones Médicas Dr. Alfredo Lanari, la Facultad de Ciencias Exactas de la UBA, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, entre otras.

Por lo general, el personal que en el 2005 ocupa puestos de dirección (gerentes y jefes de sector), son profesionales que ingresaron a Bio Sidus hace aproximadamente diez o quince años, algunos, inclusive, siendo estudiantes de la facultad. Es decir que fueron promocionados de puestos inferiores (Entrevista a Mónica Gutiérrez)<sup>180</sup>.

#### **4.2.2.4. Capacitación del personal**

Durante esta fase se incorporan conocimientos en la firma a partir de la realización de cursos en el exterior de parte de su personal profesional, pero los mismos están más orientados a dominar aspectos específicos de desarrollos tecnológicos puntuales que está encarando la firma en ese momento. En otros términos, los Gerentes apoyan la realización de capacitaciones, pero no de manera regular y sistemática, sino orientadas por los proyectos de I+D en curso.

---

<sup>180</sup> La crisis económica del 2001 repercutió en aspectos organizacionales de la firma. Algunos investigadores dejaron la firma para con la intención de trabajar y vivir en el exterior, aunque a partir del 2004 varios han regresado a la firma.

Por ejemplo para avanzar en el desarrollo y escalado de la eritropoyetina la firma envió a personal a capacitarse en técnicas de cultivo celular a Inglaterra (*William dunn school of Pathology*), también a Italia (Instituto del Municipio de Milán), y a Trieste, Francia (Centro Internacional de Ingeniería Genética y Biotecnología - ICGEB). Y en técnicas de purificación a Pharmacia, la empresa proveedora de resinas de purificación.

También se ha enviado personal a Estados Unidos y países de Europa para realizar cursos sobre purificación de proteínas, formulación, liberación lenta, ensayos analíticos, enfermedad de la “vaca loca”.

En la Argentina los cursos que toman los técnicos los realizan en su mayoría en la Asociación Química Argentina, el Instituto Roffo, la Academia de Medicina y el Hospital Italiano.

A partir de la crisis del 2001 y la devaluación de la moneda local, la firma decidió priorizar las capacitaciones técnicas –en contraposición a las que giran sobre tendencias o debates de la biotecnología–, las cuales se realizan a partir de sugerencias de los gerentes o jefes de área (Entrevista a Mónica Gutierrez).

El Gerente de Desarrollos Tecnológicos evalúa que si bien los cursos son útiles, sin embargo brindan un conocimiento que no deja de ser general, mientras que los problemas que hay que resolver en el laboratorio de I+D son bien puntuales. Por lo tanto, siempre hay una cuota de secreto que hay que develar *in house*, esto se aprecia en que por lo general en el desarrollo de algún producto ya patentado se “traban” en alguna parte del proceso, “siempre en algún punto estamos solos” (Entrevista a Andrés Bercovich). Por lo tanto, muchos de los aprendizajes se desarrollan *in house*, a través de *learning by doing*, del ensayo y el error en la propia planta.

#### **4.2.2.5. Asesores externos**

A partir de 1990 la firma fue aumentando también el número de asesores externos, una presencia que ya se había visualizado en las dos fases anteriores. De esta manera, en el 2005 llegó a contar con aproximadamente 30, entre asesores científicos y de negocios. Aquí se hará foco en los científicos, porque sobre el otro grupo de asesores no hay información disponible.

Entre los asesores externos residentes en el exterior se destacan los siguientes.

- El Dr. Robert Gallo. Director del Instituto de Virología Humana, Baltimore, (Estados Unidos). Es el co-descubridor del HIV, agente causante del SIDA, y ha focalizado sus investigaciones en temas terapéutica y prevención (vacuna) del

SIDA, así como también en cáncer. Bio Sidus justamente lo contactó para intentar desarrollar en conjunto una vacuna.

- Dr. Sidney Grossberg. Director del Departamento de Microbiología del Medical College of Wisconsin. Especialista en el tema citoquinas, en particular interferones.
- Dr. Francisco Baralle. Director del Centro Internacional de Ingeniería Genética y Biotecnología (UNIDO). Colaboró recomendando biólogos moleculares cuando la firma incorporó ese tipo de personal en 1990 y fue clave en el desarrollo de la eritropoyetina.

En cuanto a los asesores externos residentes en el país se destacan.

- Dr. Juan M. Dellacha. Director del Centro Argentino Brasileño de Biotecnología; Director de la Comisión Asesora de Desarrollo Tecnológico de CONICET y de la Oficina de Transferencia de Tecnología de la misma institución; Subsecretario de Políticas y Planificación de la SECyT; Coordinador del Programa de Biotecnología del Plan Nacional Plurianual de la SECyT; Director científico del Foro Argentino de Biotecnología. A cargo de la Cátedra de Química Biológica de Proteínas en la Facultad de Medicina de la UBA. Dellacha asesoró a la firma tanto en las relaciones inter-institucionales de la firma con el sector público, cómo así también a nivel científico y tecnológico. Al ser uno de los precursores en la investigación de la fisiología de la hormona de crecimiento en la Argentina, colaboró con la firma en el desarrollo de esa proteína.
- Dr. Héctor Torres. Es uno de los referentes nacionales en biología molecular<sup>181</sup>. Investigador del Instituto de Investigaciones Bioquímicas Fundación Campomar (IIBA-CONICET) y discípulo de Leloir; Creador y Director del Instituto de Ingeniería Genética y Biología Molecular (INGEBI); Decano de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales; Director del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Torres a través de diversas intervenciones fue un apoyo importante para la firma en la búsqueda de reemplazos de los moleculares que se fueron a inicios de la década de 1990.

---

<sup>181</sup> Creador y Director de la primer (1992) Maestría en Biotecnología de la UBA, dictada por las Facultades de Ciencias Exactas, y Farmacia y Bioquímica.

- Dr. José Santomé. Director del Laboratorio de Investigación y Servicios en Péptidos y Proteínas (LANAIS-PRO), (Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA). Asesoró en la secuenciación de proteínas.
- Dr. Alejandro Mentaberry. Químico. Investigador del CONICET y Profesor en la Facultad de Cs. Exactas y Naturales de la UBA. Colaboró en temas de biotecnología vegetal.
- Dr. Bozzini. Titular de la Cátedra de Fisiología de la Facultad de Odontología de la UBA. Asesoró a Bio Sidus en el desarrollo e investigaciones clínicas sobre la eritropoyetina.
- Dr. Hugo Donato. Médico de la UBA; especialista en hematología pediátrica. Realizó estudios clínicos sobre la eritropoyetina en conjunto con el área de Investigación Clínica de la firma.
- Dr. Lino Barañao. Dr. en Ciencias Químicas, Dto. de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA. Investigador Principal CONICET. Instituto de Biología y Medicina Experimental. Director del Laboratorio de Biología de la Reproducción y Biotecnología Animal. Profesor Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA. Presidente del Directorio, Agencia Nacional de Promoción Científica, Tecnológica y de Innovación (CV de Lino Barañao). Asesor en la gestión del “Proyecto Tambo Farmacéutico” y en cuestiones relacionadas a biotecnología animal.

En algunos casos los asesores son contratados para trabajar en un proyecto y cuando finaliza el mismo termina la relación laboral. Otros, por el contrario, permanecen en esa condición durante años y son consultados por la Dirección Ejecutiva o la Gerencia de Desarrollo Productivo para resolver algún problema cognitivo-tecnológico puntual; para ayudar a tomar alguna decisión estratégica o asesorar en cuanto a recursos humanos.

#### **4.2.3. Red tecno-económica**

Durante esta se fase aumentaron, tanto en cantidad como en intensidad, los convenios y contratos para desarrollar diversos productos biotecnológicos, ya sea con instituciones de I+D públicas y privadas, como con centros de salud, tanto del país, como del exterior.

Además, la empresa comenzó a relacionarse con nuevos actores, como organismos regulatorios de la actividad en biotecnología, como así también organismos de propiedad intelectual.

Finalmente, se fortaleció la interacción –iniciada en fases anteriores– con organismos de promoción de las actividades de ciencia y tecnología del país, y con asociaciones empresarias (Véase Figura N° 38)





#### 4.2.3.1. Relación con organismos de promoción de las actividades de ciencia y tecnología del país

Durante la década de 1990 y hasta el 2005 Bio Sidus recibió un muy importante apoyo del Estado Nacional para realizar sus actividades de I+D+I. En el Cuadro N° 22, se expone el financiamiento que otorgó la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCyT) a Bio Sidus entre 1996 y el 2005. Aunque cabe advertir que el mismo puede no ser exhaustivo porque la información de todas las convocatorias no está disponible y el trabajo de recolección de estos datos solo fue posible después de una ardua búsqueda cruzando varias fuentes.<sup>182</sup>

**Cuadro N° 22 – Financiamiento (parcial) otorgado por la ANPCyT a Bio Sidus. Años 1996- 2005.**

Año	Instrumento de financiamiento	Nombre del Proyecto	Monto recibido (Pesos)	Observaciones
1996	Crédito de devolución contingente (FONTAR)	“Producción del activador tisular de plasmigenio humano recombinante en la leche de animales transgénicos”	824.570	UVT. UBATEC S. A. Empresa adoptante. Bio Sidus. Unidad Operativa. INGEBI (CONICET). Directora. Mirtha María Flawia. Fue el proyecto que obtuvo el mayor financiamiento
1997	Línea 1 (FONTAR)	“Proteínas humanas recombinantes dirigidas al tratamiento de la osteoporosis y de deficiencias plaquetarias. Trombopoyetina y Paratohormona”	2.000.000	Empresa. Bio Sidus
1999	Línea 1 (FONTAR)	“Factor activador tisular del plasminogeno recombinante (tpa), para tratar isquemias” y “Citoquinas humanas por cultivo de células transgénicas de mamíferos para el tratamiento de cáncer”	1.298.887	Empresa. Bio Sidus
2001	PID (FONCyT)	“Inducción de Angiogénesis y miocardiogénesis mediante transferencia génica”	600.000	Fundación y Universidad Favaloro. Responsable. Alberto Crottogini. Adoptante. Bio Sidus S. A.
2001	PID (FONCyT)	“Producción de proteínas de interés comercial en plantas transgénicas”	300.000	UBA Responsable. Alejandro Mentaberry. Adoptante. Bio Sidus S. A.

<sup>182</sup> Una segunda aclaración es que se emplea el término “financiamiento de la ANPCyT”, aunque el primero de la lista corresponde a una línea de crédito de la SECyT previa a la creación de la ANPCyT.

2002	Crédito Fiscal. Investigación y Desarrollo (FONTAR)	“Investigación y desarrollo tecnológico y productivo de bioproductos para uso en salud humana, en particular respecto a la proteína humana recombinante interferón beta, destinada al tratamiento de la esclerosis múltiple”	1.259.917	El total del crédito fiscal adjudicado para Capital Federal ese año fue de 9.014.085 pesos. Y se aprobaron 34 proyectos
2004	Crédito Fiscal. Investigación y Desarrollo (FONTAR)	“Desarrollo del modelo de Tambo Farmacéutico para la producción de hormona de crecimiento humana en leche de bovinos transgénicos, a efectos de obtener el principio activo para la fabricación de un medicamento utilizado en salud humana”	396.792	
2004	CAEFIPP REGIONAL. Créditos a Empresas para Desarrollos Tecnológicos (FONTAR)	“Producción de proteínas recombinantes de interés farmacéutico utilizando animales transgénicos, en particular insulina a partir de precursores producidos en la leche de bovinos (Fase I)”	1.003.364	El total de CAEFIPP REGIONAL fue de 26.905.851. Se aprobaron 30 proyectos
2004	CAEFIPP REGIONAL. Créditos a Empresas para Desarrollos Tecnológicos (FONTAR)	“Desarrollo del modelo de Tambo Farmacéutico para la producción de hormona de crecimiento humana en leche de medicamento utilizado en salud humana”	1.772.342	
2005	Crédito Fiscal. Investigación y Desarrollo (FONTAR)	“Investigación y desarrollo tecnológico y productivo de bioproductos para uso en salud humana, en particular respecto de la proteína humana recombinante PTH 1-34, destinada al tratamiento de la osteoporosis (Fase I)”	334.780	Empresa. Bio Sidus

Fuente. Elaboración propia en base a distintas fuentes de información (balances, web de la ANPCyT)

Analizando esta información (y en base también a entrevistas realizadas) se pueden hacer las siguientes reflexiones.

En primer lugar, se aprecia que la firma recibió financiamiento prácticamente todos los años del decenio analizado, incluso en algunos fue apoyada en más de un proyecto de I+D+I. Si se realiza un cruce de esta información con lo invertido en I+D+I por Bio Sidus se observa que el financiamiento de la ANPCyT (sobre todo del FONTAR) tuvo un peso determinante sobre la empresa. Por ejemplo, en el año 1996 la firma recibió un crédito de 824.570 dólares, ese año su inversión en I+D+I fue de 2.004.280 dólares, por lo tanto el financiamiento de la ANPCyT representó el 41% del gasto en I+D de la firma<sup>183</sup>. Si se realiza este mismo ejercicio para los años siguientes, se observa que el financiamiento de la ANPCyT en el año 1997 representó el 88%, en

<sup>183</sup> Se aclara que hay proyectos donde el financiamiento era compartido con algún centro de investigación.

1999 el 41%, en el 2001 el 29%, en el 2002 el 17% y en el 2004 el 53%<sup>184</sup> (Véase Cuadro N° 26) Por lo tanto, es imposible entender las actividades de I+D de Bio Sidus sin contemplar el apoyo directo recibido por el Estado.

En segundo lugar, se observa que la mayor parte del financiamiento lo recibió a través de instrumentos del FONTAR. La solicitud de financiamiento a ese organismo se hacía de manera sistemática. Según datos provistos por al Agencia (ANPCyT, 2006) a requerimiento de esta investigación, entre el 2000 y el 2005 el FONTAR otorgó montos al “Sector Biotecnológico” por 37.264.000 pesos, en esos años según nuestros registros<sup>185</sup> Bio Sidus recibió de ese organismo 4.767.195 pesos, por lo tanto habría sido beneficiada con el 13% del financiamiento del sector. También según datos provistos por la misma fuente de la ANPCyT, en esos años el FONTAR otorgó 18.100.000 pesos al sub-sector “Biotecnología para Salud Humana”, según este análisis Bio Sidus recibió el 26% del financiamiento de ese sub-sector.

Hay que tener en cuenta que la química y la biotecnología fueron los sectores más beneficiados con el financiamiento del FONTAR desde su creación (ANPCyT, 2009 y MINCyT, 2010). Además, el sub-sector de la biotecnología aplicada a la salud humana fue el más privilegiado, por lo menos entre los años 2000 y el 2004. Ese sub-sector recibió el 67,6%, sanidad animal con 19,5%, alimentos con 7,6%, sanidad vegetal con 4% y ambiente con 1% (ANPCyT, 2006). La inversión del FONTAR en ese sub-sector se corresponde a la fuerte tradición que existe en la Argentina en las ciencias biomédicas.

En tercer lugar, se destaca que la firma durante todos esos años fue desarrollando un *know how* que le fue de mucha utilidad a la hora de presentar proyectos en el FONTAR. El conocimiento desarrollado por varias gerencias de Bio Sidus pasaba por saber qué tipo de proyectos, de entre los que tenía la firma en carpeta, le podían interesar más a la ANPCyT. También consideraban en la elección del proyecto a presentar los tiempos de desarrollo, porque en principio el plazo máximo financiable

---

<sup>184</sup> También es muy probable que la firma haya recibido financiamiento de la Unidad de Vinculación Tecnológica (UVT) Fundación para la Interacción de los Sistemas Productivos, Educativos, Científicos y Tecnológicos (FUNPRECIT), de la cual Marcelo Argüelles fue Vicepresidente. Además, directivos de esa fundación están relacionados al Foro Argentino de Biotecnología (FAB) dirigido durante varios años por Marcelo Argüelles. FUNPRECIT entre 1998 y el 2001 recibió 17 subsidios por un total de 751.301 dólares. Las UVT se crearon bajo la Ley 23.877 en 1990, y fueron reglamentadas por normativas de la SECYT N° 194/97 de 1997. El objetivo de estas era organizar vínculos y proyectos para la innovación tecnológica y habilitaban a entidades públicas y privadas al acceso a subsidios y préstamos oficiales, y créditos fiscales.

<sup>185</sup> Donde quizás esté sub-representado el financiamiento por falta de acceso a la información.

por el FONTAR fueron tres años –aunque esto se flexibilizó–. Este es un activo intangible que no muchas empresas disponen en la actualidad, incluso entre las intensivas en conocimiento.

En cuarto lugar, es posible afirmar que esta relación no solo era beneficiosa para Bio Sidus, sino también para la ANPCyT, ya que dicha agencia iniciaba sus operaciones en un momento en que el CONICET no observaba con agrado ser desplazado como el principal organismo de apoyo a la investigación científica y tecnológica. Para la ANPCyT financiar una empresa de biotecnología con las credenciales de Bio Sidus (pionera en ADN recombinante en América latina, exportadora de proteínas etc.) era un factor de apalancamiento para atraer empresas innovadoras para su apoyo. En otros términos, Bio Sidus, con su gran trayectoria -como empresa innovadora en un área como la biotecnología que despertaba muchas expectativas en términos de desarrollo económico y social- contribuía a legitimar los instrumentos estatales de promoción a la innovación en un contexto de política económica proclive a eliminar los subsidios directos e indirectos (p.e. créditos a tasas de interés inferiores a las del mercado financiero) a las empresas. Por ejemplo, en este informe de gestión del FONTAR de 1999 (Véase Figura N°39) titulado “Argentina en transformación. Si se puede. 95 casos de investigación, desarrollo tecnológico e innovación”, el primer caso del sector biotecnología que se menciona recibió financiamiento fue justamente Bio Sidus, a la cual presenta como “hoy líder en su rubro en América Latina”.

**Figura N° 39 - “Argentina en transformación. Si se puede. 95 casos de investigación, desarrollo tecnológico e innovación”. FONTAR, 1999”**



Fuente. Informe de Gestión del FONTAR, 1999.

En quinto lugar, hay que destacar que personal profesional de Bio Sidus y asesores de la empresa han participado o estuvieron relacionados a instituciones de promoción de la ciencia y la tecnología y/o asesoraron en la confección de programas, leyes, planes

vinculados al desarrollo del sector por parte de los organismos públicos. Por ejemplo, el investigador Dr. Juan M. Dellacha fue simultáneamente, por un lado, asesor de Bio Sidus y asesor científico del FAB, y por otro lado, Subsecretario de Políticas y Planificación de la SECyT, desde donde elaboró el Programa Nacional Prioritario de Biotecnología (1992-1996). Luego en 1998 el Dr. Juan M. Dellacha coordinó el Programa de Biotecnología del Plan Nacional Plurianual de la SECYT, el cual contó con la participación del FAB, el Director Ejecutivo de Bio Sidus, Marcelo Criscuolo, y Carlos Melo, gerente de la firma biotecnológica.

Más recientemente, gerentes de Bio Sidus participaron de los debates que dieron lugar a la Ley de Desarrollo y Promoción de la Biotecnología Moderna (sancionada en el 2007) que apoya la investigación científica y el desarrollo tecnológico en ese sector.

#### **4.2.3.2. Relación con centros de investigación y empresas para actividades de I+D**

Con respecto a las interacciones para desarrollar actividades I+D en biotecnología se destaca lo siguiente.

La relación de Bio Sidus con los organismos de I+D públicos asumió básicamente dos formas. a) convenios de investigación conjunta; b) contratación de servicios, por los cuales la firma realiza una retribución económica.

Por lo general, cuando se trata de un convenio, la institución de I+D pública (por ejemplo un instituto del CONICET) ofrece la infraestructura y los recursos humanos, y la firma brinda insumos como reactivos, soporte administrativo, cubrir gastos en patentes, desarrollar el escalado y ofrece por supuesto el *know how* adquirido. Los convenios son por lo general para llevar adelante algún proyecto bien definido.

En este tipo de convenios la firma biotecnológica tiene como política asumir la prioridad para contar con los derechos de patente, es decir, aspira a poseer la propiedad de los conocimientos adquiridos y tener los beneficios correspondientes cuando el proyecto llegue a una etapa comercial. Si la negociación en este aspecto no se resuelve a favor de la firma, entonces esta se orienta a contratar directamente los servicios de la universidad o centro de investigación, para que la institución se limite a desarrollar algún aspecto puntual del desarrollo. Sin embargo, también la firma ha registrado patentes en co-autoría con otras instituciones como CONICET.

A lo largo de esta fase se ha visto la flexibilidad de la firma para enrolar a actores bajo distintas modalidades, incluso en el desarrollo de un mismo proyecto. Por ejemplo, el desarrollo de animales transgénicos para producir proteínas comenzó a

realizarse en el año 1996 a partir de convenios institucionales con INGEBY, IByME, CONICET, UBA y posteriormente, en el 2001 se reanudó –después de dos años de inactividad– bajo una forma totalmente diferente de relación, la contratación de investigadores –prácticamente en los mismos términos que la contratación de la empresa Munar– de aquellas mismas instituciones que ya habían trabajado en la primera etapa del proyecto. Y este segundo intento de enrolamiento tuvo –como se vio– diferentes implicancias a nivel de la dirección del proyecto, la organización y la propiedad de los conocimientos generados.

Distintas dependencias universitarias colaboraron en pruebas clínicas sobre diferentes biofármacos donde se evaluaron aspectos las drogas utilizadas. Por ejemplo la UBA a través de las Facultades de Odontología, y de Farmacia y Bioquímica. Los resultados sirvieron para redefinir cuestiones vinculadas fundamentalmente a efectos y administración de las drogas en los pacientes.

También fue significativa en esta fase la relación con sanatorios y clínicas. Estas participaron de estudios clínicos sobre proteínas que comercializa la firma, y lo hicieron poniendo a su disposición recursos humanos, instalaciones y pacientes. Se destacan Hospital de Clínicas José de San Martín de la Facultad de Medicina (UBA), Hospital Garrahan, Sanatorio de la Trinidad, Hospital C. Durand, Maternidad del Suizo-Argentina, Sanatorio Otamendi, Hospital de Niños, Fundación Favaloro, entre otros.

Los estudios clínicos sirvieron además para obtener información que podían utilizar los agentes de propaganda médica de Sidus y para brindarle una mayor visibilidad entre la comunidad médica a la empresa y al grupo, sobre todo a través de las publicaciones de los resultados en revistas científicas.

En relación a la visibilidad de la firma, fue importante la participación de esta firma en asociaciones científicas y profesionales. Profesionales de Bio Sidus integraron la Comisión de Estándares Internacionales de la Asociación de Interferones y la empresa participó en estudios multicéntricos internacionales de estandarización. A través de la actividad efectuada en esa asociación la firma está conectada con centros de Estados Unidos especializados en esa droga. Además, la firma auspició decenas de seminarios y conferencias con la participación de asociaciones vinculadas a la medicina como la Sociedad Hematología y Sociedad Oncología Clínica.

A partir de la década del 2000, Bio Sidus también realizó con algunas empresas del exterior contratos para desarrollos conjuntos. Se destacan los siguientes.

Desarrolló vacunas recombinantes orales contra cólera y fiebre tifoidea con la firma norteamericana Avant Immunotherapeutics Inc. En conjunto con la Universidad de Maryland (Estados Unidos) y la Universidad Pierre et Marie Curie de París (Francia) trabajó en el desarrollo de una vacuna recombinante contra el Sida. También realizó un convenio para desarrollar I+D de proteínas recombinantes con Lavipharm Corp, firma griega que ocupa los primeros puestos en el mercado de formulación y liberación de drogas<sup>186</sup>. En los últimos años ha estado intentando, junto con la Universidad de Compaigne de Francia y una empresa de ese mismo país, producir anticuerpos monoclonales para tratar la leucemia utilizando el nuevo sistema productivo de animales transgénicos. Con una empresa de la India que tiene capacidades acumuladas en microinformática se proyectó realizar avances en bioinformática para estudiar ciertos microorganismos.

Con empresas tanto nacionales como del exterior en ocasiones la firma realiza convenios de exclusividad para que la provean de alguna tecnología especial, por ejemplo, de un tipo particular de jeringa, en estos casos se hace un convenio de investigación conjunta. En el mismo se establece cuanto dinero en royalties tendrá la empresa que aportó la jeringa cuando la firma biotecnológica venda del producto.

Recientemente, en el 2004 la firma realizó gestiones para tratar de integrar un polo de investigación que reúna a empresas intensivas en conocimiento y centros públicos de investigación de primer nivel de CONICET e INTA. El mega proyecto se creó recientemente, el Polo de Investigación. “Instituto de Agrobiotecnología Rosario (INDEAR)”, conformado por Bioceres y el CONICET. Finalmente, Bio Sidus no logró integrarse al mismo. En INDEAR, la firma esperaba concentrar sus esfuerzos en biotecnología vegetal.

#### **4.2.3.3. Organismos regulatorios y de propiedad intelectual**

A partir de la década de 1990 las actividades de producción y de I+D, y el perfil exportador de la empresa la llevan a establecer vínculos estrechos tanto con organismo regulatorios nacionales como del exterior.

En el país, en primera instancia con la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) y la Comisión Nacional de Biotecnología y Salud (CONBYSA). Posteriormente a partir tanto de los desarrollos en

---

<sup>186</sup> Sus ventas anuales alcanzaron los 250 millones de dólares en el año 2000.

el sector de la biotecnología agrícola (Tecnoplant) como de la liberación a campo de las vacas transgénicas se estrecharon los vínculos con la Comisión Nacional Asesora de Biotecnología Agrícola (CONABIA).

Esta relación se hizo más compleja, fuerte e interactiva durante los últimos años, cuando Bio Sidus comenzó a realizar investigaciones en campos más novedosos y a intentar aprobar nuevos productos como el tratamiento de angiogénesis para afecciones cardíacas o la producción de proteínas humanas en animales. En este tipo de desarrollos en varios casos la empresa le plantea un gran desafío a la gestión de aquellas instituciones porque son pocos los científicos en el país que pueden evaluar, analizar y hacer sugerencias sobre los procesos y productos realizados por Bio Sidus. En este sentido, lo que por lo general hacen los organismos regulatorios nacionales es seguir los lineamientos básicos de la EMEA, FDA y las normas GMP.

#### **4.2.3.4. Redes de comercialización**

Durante la década de 1990 Bio Sidus logró una mayor integración vertical a partir de varios procesos.

En primer lugar, se incorporaron firmas al grupo especializadas en la distribución en el país de los medicamentos. SD S. A. distribuye medicamentos a las farmacias. Además el Grupo Sidus incorporó la cadena de farmacias Vantaje. También se sumó al grupo la empresa Delta Farma que comercializa productos de Bio Sidus.

En segundo lugar, cabe analizar la distribución y exportación a otros países. Teniendo en cuenta la estructura monopolista de los mercados de Estados Unidos, Europa y Japón y los altos requisitos técnicos a la importación de productos farmacéuticos en esos países, en esta fase la firma adoptó como política comercial exportar sus productos en países cuyas leyes de patentes “flexibles” se lo permitían. Para ello desarrolló una estructura de licenciarios de presencia local. Por lo general hay uno en cada país. Varios son proveedores de sus respectivos estados. Por ejemplo, en 1992 logró que Biosintética (de San Pablo, laboratorio de capitales brasileños) fuera su licenciataria en Brasil. A partir de ese momento todos los años Bio Sidus fue incorporando nuevos licenciarios de América latina y Asia.

En tercer lugar, Bio Sidus ha conformado con Biosintética una firma bi-nacional de distribución llamada Biolatina. La misma tiene aportes equivalentes de capitales de ambas empresas. Biolatina comercializa productos de Bio Sidus en América latina y tiene presencia en Chile, México y Perú.



#### 4.2.3.5. Relación con organismos de propiedad intelectual

En esta fase la firma adopta la estrategia de patentar, fundamentalmente procesos de productivos. Por lo tanto, se iniciaron las solicitudes de patentes tanto en Argentina como en el exterior<sup>187</sup>.

En Argentina en el Instituto Nacional de la Propiedad Intelectual (INPI) comenzaron las solicitudes de patentes hacia fines de la década de 1.990, cuando estaban cambiando la Ley de Patentes en el país (Véase Box N° 25).

#### **Box N° 25** **Nueva Ley de Patentes en Argentina**

En 1995 se modificó la legislación argentina sobre patentes de invención para alinearla con los requerimientos del *Agreement on Trade-Related Aspect of Intellectual Property Rights* (TRIPS) y de los países industrializados miembros del GATT, que querían promover la creación de un sistema mundial de reconocimiento de patentes.

Hacia fines de la década de 1980 y principios de la década de 1990 se entabló un debate en Argentina sobre la posible modificación de la Ley 111 de Patentes de Invención. La controversia involucró a la Fundación de Investigaciones Económicas Latinoamericanas (FIEL), un centro de investigación de tendencias liberales, y al Centro industrial de Laboratorios Farmacéuticos Argentinos (CILFA), la cámara empresaria que reunía a la mayoría de las firmas farmacéuticas de capitales nacionales. FIEL publicó en 1990 el estudio “Protección de los Derechos de Propiedad Intelectual. El caso de la Industria Farmacéutica Argentina” donde se argumentaba a favor del patentamiento de los productos farmacéuticos, se sostenía que independientemente del nivel de desarrollo de la industria, sería muy positivo introducir a los medicamentos en el régimen de patentes. Mientras que CILFA, en su publicación de 1990 “Régimen de Patentes en Medicamentos. Una refutación desde el plano científico” afirmaba lo contrario, los efectos negativos del patentamiento, tanto sobre la industria local –la cual no estaba preparada para competir a nivel tecnológico con las principales firmas del exterior–, como sobre los clientes, quedando, ambos actores subordinados a los intereses de las multinacionales extranjeras.

Las grandes compañías norteamericanas lograron finalmente introducir en la agenda parlamentaria la modificación de la Ley.

La ley 24.481 de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad, y el Decreto Reglamentario 260/96, brindaron un marco regulador para el patentamiento de los procesos y productos farmacéuticos (Vitagliano y Villapando, 2003). La legislación extiende el período de protección de 15 a 17 años y permite la protección de las invenciones mediante el otorgamiento de títulos denominados patentes de invención y certificados de modelos de utilidad. Se estableció como autoridad de aplicación el Instituto Nacional de la Propiedad Industrial (INPI).<sup>188</sup>

Además, durante esta fase el país adoptó un sistema de protección de las innovaciones biotecnológicas considerado del tipo *sui generis*, es decir que, dependiendo de su naturaleza, pueden protegerse bajo la legislación sobre Patentes de Invención y Modelos de Utilidad y la legislación sobre Semillas y Creaciones Fitogenéticas.

En el área de biotecnología entre el 2000 y el 2002 se presentaron 480 solicitudes de patentes, de las cuales solamente el 21 (4,4%) correspondió a empresas de origen nacional (el resto fueron solicitadas por empresas extranjeras) (Vitagliano y Villapando, 2003)

<sup>187</sup> La decisión de patentar únicamente en Argentina se toma cuando la firma comercializa el producto - sobre el cual se ha hecho una innovación de proceso- solamente en el medio local. Por el contrario, si se está ante un producto que la firma pretende comercializar en todo el mundo como la eritropoyetina, se trata de patentarlo en el exterior.

<sup>188</sup> En este contexto la firma biotecnológica presenta su primera solicitud de patente en 1998.

En esos años, personal de la firma tomó conciencia de que a pesar de haber intentado obtener las mismas moléculas de biofármacos que las de los productos originales, sin embargo se había innovado en varios procesos productivos.

En 1998 solicitó cuatro patentes de proceso sobre producción de eritropoyetina<sup>189</sup>. En 1999 se solicitaron seis patentes, de las cuales cuatro fueron de procesos de producción de eritropoyetina<sup>190</sup> y dos de otros procesos<sup>191</sup>. En el 2000 se solicitaron tres patentes de proceso, una de producción de interferón alfa.<sup>192</sup> En el 2001 se solicitaron cuatro patentes relacionadas con terapias génicas.<sup>193</sup>

La firma también aumentó la solicitud de patentes de tecnologías de proceso en el exterior (Europa, Japón, Estados Unidos). En 1999 solicitó una patente sobre eritropoyetina en Estados Unidos<sup>194</sup> y en los últimos años se iniciaron pedidos de patentes sobre terapias génicas de revascularización y animales transgénicos productores de proteínas<sup>195</sup>.

La firma desarrolló capacidades a partir de procesos de *learning by buying* con estudios de abogados de Estados Unidos y Europa especializados en patentes farmacéuticas. Los conocimientos adquiridos estuvieron vinculados a la evaluación de la conveniencia de patentar determinado tipo de tecnologías, estrategias de redacción de patentes, búsqueda de patentes en bases de datos, regulaciones de propiedad intelectual de diferentes organismos en el mundo, etc.

A partir de la creación en el organigrama del Departamento de Propiedad Intelectual, el cual trabajó en conjunto con la Gerencia de Desarrollo Productivo, se consolidaron esos conocimientos.<sup>196</sup>

---

<sup>189</sup> Patentes argentinas N° P980105609, N° P980105608, N° P980105610, N° P980105611.

<sup>190</sup> Patentes argentinas N° P99010682, N° P990100680, N° P990100677 y N° P990100679.

<sup>191</sup> Patentes argentinas N° P990105292 (presentada junto con CONICET) y N° P990102103.

<sup>192</sup> Patentes argentinas N°. P0001000502, N° P000104921 y N° P000105837.

<sup>193</sup> Patentes argentinas N°. P01010233, N°. P010104631, N° P01014574 y N° P010110104931.

<sup>194</sup> Patente US. N° 6.777.205, otorgada en el 2004. En sociedad con la firma norteamericana Sterrenbeld Biotechnologie North America, Inc. (Wilmington, DE). “*Methods of Purifying Recombinant Human Erythropoietin from Cell Culture Supernatants*”.

<sup>195</sup> US TPO Application # 60/506,736 Sept. 2003. “*A non-human transgenic mammal/animal of bovine species characterized by the production of unexpectedly high levels of human growth hormone in its milk. A non-human transgenic mammal/animal of bovine species characterized by the production of unexpectedly high levels of human growth hormone in its milk*”. US TPO Application # 60/506,735 Sept. 2003. “*A Method to Produce Proteins, Preferably Human or of Other Species, With or Without Biological Activity, Expressed in Milk of Individuals of Bovine Species in Unexpectedly High Levels, For Its Further Use as Therapeutic Agent*”.

<sup>196</sup> La pretensión de patentar es evaluada teniendo en consideración los altos costos del patentamiento en el exterior. El trámite para obtener una patente exige pagar altos costos a estudios de abogados –por lo general de Estados Unidos–, la presentación de la patente y el mantenimiento de la misma.

Para el año 2005 Bio Sidus ya contaba con noventa y cinco patentes en trámite. Además de la Argentina, hay solicitudes en Brasil, Estados Unidos, Canadá, Chile, Colombia, Japón, México, Paraguay, Tailandia, Uruguay, Venezuela y países que conforman la Unión Europea.

La política activa de patentamiento se relaciona con varias cuestiones. Por un lado, con la intención de entrar al mercado de los biogénéricos, para lo cual se plantea la conveniencia de buscar socios comerciales en Europa y Estados Unidos. Se considera que en ese proceso de negociación contar con procesos y productos patentados puede ser muy beneficioso para la Bio Sidus. Por otro lado, se observa que esa decisión estuvo influida por la emulación de prácticas de firmas de biotecnología reconocidas a nivel mundial.

#### **4.2.3.6. Redes con proveedores**

Como se puede observar en el siguiente cuadro, la mayoría de los insumos y materias primas que compro Bio Sidus corresponden a proveedores del exterior. Fundamentalmente de Estados Unidos. Esta decisión de la empresa se fundamenta en los siguientes argumentos. En primer lugar, en la Argentina no hay una importante industria de provisión de insumos y materias primas para el mercado biotecnológico. En segundo lugar, en los casos donde hay un proveedor local, hay una preferencia en principio por el externo porque la compra al mismo es más fácil de justificar ante los organismos regulatorios, sobre todo del exterior. En tercer lugar, la calidad de los productos del exterior suele ser mejor que la nacional.

**Cuadro N° 23 - Evolución de las compras de Bio Sidus a los principales proveedores. Años 2003-2005 (en dólares).**

Firma	Compras				Concepto
	2003	2004	2005	%	
Becton Dickinson and Company	986.709	2.091.902	2.449.419	43	Jeringas
Alcan Global Pharmaceutical & Personal Care Inc	362.898	450.584	779.236	14	Viales y Rolleras
3M Argentina SACIFIA	537.553	357.836	178.207	3	Sensores de Temperatura
Corning Mexicana	193.151	375.467	221.839	4	Rollers
Helvoet Pharma Italia	158.426	275.205	280.842	5	Tapones y Remetas
Umicore Argentina S.A.	124.844	211.734	250.170	4	Cloroplatinito
Merck Química Argentina	167.557	163.741	216.452	4	Drogas y útiles de laboratorio
Hyclone Laboratories Inc.	171.014	168.558	159.352	3	Medio de Cultivo
Aldo Rubino y Cia S.A.	96.326	145.951	245.858	4	Etiquetas p/productos
Operadores Int. Srl.	209.556	143.613	127.116	2	Despachante
Talleres Gráficos Santa Fe	119.076	153.618	178.819	3	Estuches
Química Erovine S.A.	151.880	85.116	186.281	3	Medios de cultivo y drogas p/fermentación.
Internegocios S.A.		58.721	339.219	6	Suero fetal Bovino
Fluka Chemie AG	111.328	137.225	145.537	3	Insumos p/fermentación
<b>Totales</b>	<b>3.390.318</b>	<b>4.819.272</b>	<b>5.758.349</b>	100	
Evolución % anual		42%	19%		

Fuente. Elaboración en base a datos suministrados por la Gerencia de Administración

Si bien a partir de la caída de la ley de convertibilidad y la devaluación de la moneda en el 2001 la firma introdujo algunos proveedores locales, sin embargo la mayoría continuaron siendo del exterior (Entrevista a Maximiliano Martínez).

#### **4.2.3.7. Obtención de premios y distinciones**

Una de las particularidades de esta firma es la gran cantidad de premios que ha obtenido. Tal como se observa en el siguiente cuadro (N° 24), Bio Sidus recibió en 16 años 32 premios, es decir un promedio de dos premios por año. En el año 1996 llegó a obtener ocho premios. Seguramente es la empresa argentina que más premios ha ganado en las últimas décadas.

**Cuadro N° 24 - Premios y distinciones obtenidas por Bio Sidus. Años 1990-2005**

Nombre del premio	Otorgante del premio	Observaciones	Año
PREMIO A LA INNOVACIÓN TECNOLÓGICA "DÍA DE LA INDUSTRIA"	Confederación General de la Industria de la República Argentina		1990
PREMIO A LA INNOVACIÓN TECNOLÓGICA	Unidad de Vinculación Tecnológica de la UBA (UBATEC)		1992
PREMIO XXX CONGRESO ARG. DE PEDIATRÍA	Sociedad Argentina de Pediatría	Por. "Tratamiento con eritropoyetina de la anemia del prematuro"	1994
PREMIO A LA EXPORTACIÓN ARGENTINA	Ministerio de Economía, Obras y Servicios Públicos; Ministerio de Relaciones Exteriores, Comercio Internacional y Culto; Prensa Económica		1995
PREMIO ONUDI A LA GESTIÓN DE LA INNOVACIÓN EN EL SECTOR INDUSTRIA BIOTECNOLÓGICA	Organización de las Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial (ONU DI) 100 Empresas Innovadoras en Latinoamérica y el Caribe, Capítulo Argentina		1995
PREMIO ONUDI A LA EXCELENCIA A LA GESTIÓN DE LA INNOVACIÓN EN LA CATEGORÍA EMPRESAS MEDIANAS	Organización de las Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial (ONU DI) 100 Empresas Innovadoras en Latinoamérica y el Caribe Capítulo Argentina		1995
PREMIO BLUE RIBBON	<i>American Society of Nephrology</i>	Por "Estudio sobre el tratamiento con interferón alfa 2b de pacientes con hepatitis C crónica en hemodiálisis"	1996
PREMIO INVERTIR	Fundación Invertir		1996
PREMIO AL EXPORTADOR DEL AÑO	Cámara de Comercio Argentino-Brasileña de San Pablo		1996
PREMIO A LA EMPRESA EXPOINNOVADORA	Revista "América Economía"		1996
MENCIÓN AL MERITO CIENTÍFICO	Presidencia de la Nación		1996
PREMIO A LAS EMPRESAS MAS INNOVADORAS	Banco de la Provincia de Buenos Aires; Unión Industrial Argentina; Unión Industrial de la Provincia de Buenos Aires		1996
PREMIO AL ÉXITO INNOVADOR EN AMÉRICA LATINA Y CARIBE	Organización de las Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial (ONU DI). San José de Costa Rica		1996
PREMIO A LA EXPORTACIÓN	Ministerio de Economía, Obras y Servicios Públicos		1996

Nombre del premio	Otorgante del premio	Observaciones	Año
ARGENTINA			
MENCIÓN A LA COMUNICACIÓN ORAL	Sociedad Argentina de Hematología	Por. "Estudio sobre tratamiento con eritropoyetina de niños anémicos portadores de HIV"	1997
MEJOR TRABAJO DE INVESTIGACIÓN	Sociedad Argentina de Pediatría; Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires	Estudio comparativo entre el uso precoz y tardía de la EPO en la anemia del prematuro	1998
PREMIO EXPORT AR	Fundación Export Ar	Por. "Empresas que incorporan nuevas tecnologías"	1998
PREMIO A LA EXPORTACIÓN ARGENTINA EN SU RUBRO	Revista Prensa Económica; Ministerio de Economía de la Nación; Ministerio de Relaciones Exteriores, Comercio Internacional y Culto.		1999
PREMIO RABINOVICH	Asociación Argentina de Oncología	Por. "Variables predictivas de respuesta y calidad de vida en pacientes con anemia y cáncer tratados con eritropoyetina"	1999
PREMIO A LA EXPORTACIÓN ARGENTINA	Revista Prensa Económica; Ministerio de Economía y de Relaciones Exteriores y Culto de la Nación.		2000
PREMIO SALUD	Ministerio de Salud de la Nación	A la investigación en Biotecnología en el Área de Salud, por. "Desarrollo de Nuevos Inmunógenos para el tratamiento de la infección por HIV, para su aplicación en prevención del SIDA"	2000
PREMIO INTEGRACIÓN EN LA CATEGORÍA CIENCIA Y TECNOLOGÍA	Grupo Brasil (grupo de empresas brasileñas que invierten en Argentina)		2000
PREMIO LADISLAO RETI	Asociación Química Argentina	Premio a Lic. Marcelo Argüelles por su trayectoria como empresario innovador	2000
PREMIO CONSAGRACIÓN A LA EMPRESA INDUSTRIAL EN INNOVACIÓN TECNOLÓGICA	Fundación para la Interacción de los Sistemas Productivo, Educativo, Científico-Tecnológico (FUNPRECIT)		2001
PREMIO AL DIRIGENTE DE EMPRESA DEL AÑO, DISCIPLINA TECNOLÓGICA	Asociación Dirigentes de Empresas	Premio a Marcelo Argüelles	2001
PREMIO MEJOR TRABAJO DE INVESTIGACIÓN	Sociedad Argentina de Cardiología	Por. "La inyección intramiocárdica de un nuevo plásmido, codificante para factor de crecimiento de endotelio"	2001

Nombre del premio	Otorgante del premio	Observaciones	Año
		vascular”	
PREMIO CONSAGRACIÓN AL LIDER TECNOLÓGICO	Fundación para la Interacción de los Sistemas Productivo, Educativo, Científico-Tecnológico (FUNPRECIT)	Premio a Marcelo Criscuolo por el proyecto “Tambo Farmacéutico”	2002
EMPRESARIO N° 1 DEL AÑO	Revista Prensa Económica	Premio a Marcelo Argüelles	2002
PREMIO XXX CONGRESO ARGENTINO DE CARDIOLOGÍA	Sociedad Argentina de Cardiología	Por. "Reducción del tamaño del infarto de miocardio ovino durante la transferencia génica del plásmido codificante para factor de crecimiento de endotelio vascular humano", con Fundación Favalaro.	2003
PREMIO KONEX AL EMPRESARIO INNOVADOR	Fundación Konex	Premio a Marcelo Argüelles por su desempeño como empresario.	2003
PREMIO FUNDACIÓN PÉREZ COMPANC, “APLICACIÓN DE LA BIOTECNOLOGÍA PARA LA REPRODUCCIÓN ANIMAL”	Fundación Pérez Companc	Premio a Dr. Daniel Salamone, Lic. Claudio Santos, Dres. Leonardo Bussmann, Carlos Melo y José Lino Baraño por. "Producción de los primeros animales transgénicos y clonados en Sudamérica".	2004
PREMIO A LA TRAYECTORIA EMPRESARIAL	Revista Prensa Económica	Premio a Marcelo Argüelles por “Trayectoria empresarial en Bio Sidus y Sidus”	2005

Fuente. Elaboración propia en base a páginas Web, balances de la empresa, prensa institucional de Bio Sidus y revistas farmacéuticas.

Las razones del otorgamiento de los premios giran en torno a los siguientes ejes. innovación; exportación; trabajos de investigación científica; gestión y trayectoria del empresario. La mayoría de los premios obtenidos apuntan a valorar y reconocer a la empresa como innovadora. Sin duda esa es una etiqueta que supo construir muy bien la firma desde su conformación en la década de 1980.

La dirección de la firma no ha sido indiferente a los premios, por el contrario, buscó obtenerlos y dedicó esfuerzos en ese sentido.

Como se ve en el cuadro N° 24, la mayoría de los premios corresponden a instituciones nacionales como cámaras industriales, organismos estatales, asociaciones científicas, fundaciones y revistas de negocios. Pero también obtuvo premios de nivel internacional. En este sentido, sin duda el más importante fue el Premio al Éxito Innovador en América Latina y Caribe, otorgado por la Organización de las Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial (ONUDI) (Véase Figura N° 40).

**Figura N° 40 – Premios recibidos por Bio Sidus**



“Premio Empresario N° 1 del año” a M. Argüelles, Revista Prensa Económica. 2002

“Premio al Éxito Innovador en América Latina y Caribe”, Organización de las Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial (ONUDI). San José de Costa Rica. 1996.

**4.2.4. Aspecto económico**

Como se puede ver en el Cuadro N° 25, las ventas fueron en aumento entre 1990 y 1998. Fundamentalmente por el crecimiento de la comercialización de la EPO y los buenos precios conseguidos en esa década, cuando eran pocos los laboratorios en el mundo que comercializaban la proteína (Véase Box N 26).

**Cuadro N° 25 - Evolución de las ventas anuales de Bio Sidus. Años 1990-2005 (en dólares)**

Año	Ventas	Tasa de variación neta de ventas
1990	1.366.262	
1991	2.198.096	61
1992	30.401.626	1.283
1993	42.861.549	41
1994	55.494.273	29
1995	65.182.022	17
1996	65.639.565	1
1997	69.414.349	6
1998	85.153.803	23
1999	83.108.832	-2
2000	70.591.450	-15
2001	42.737.750	-39
2002	15.666.679	-63
2003	22.880.058	46
2004	19.592.677	-14
2005	23.688.665	21
		1.634

Fuente. Elaboración propia en base a datos extraídos de los balances de la empresa.



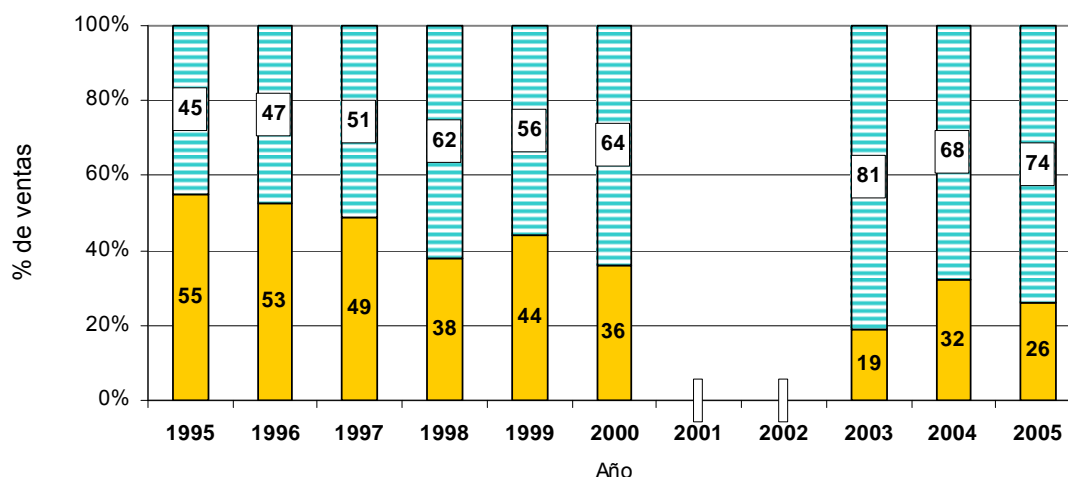
Cabe aclarar que estas cifras son incomparables con las ventas de empresas de biotecnología multinacionales. Por ejemplo en el año 2.003 Jonson& Jonson tuvo ventas de su eritropoyetina (Procrit – epoteín alfa) por 3.986 millones de dólares, Amgen facturó 2.435 millones de dólares por la suya (Epogen - epoteín alfa) y, su facturación total ese mismo año fue de 9.000 millones de dólares (Pharma, 2005).

Si embargo, en el contexto de la industria biotecnológica local la firma ocupa un lugar significativo. En la Argentina el total de ventas de las empresas biotecnológicas del sector salud humana para el año 2.003 sumaron aproximadamente 36 millones de dólares (Bisang et alli., 2006), por lo tanto, las ventas de Bio Sidus en ese año representaron el 63% del sector.

En el año 2005, el 70% de las ventas de la firma correspondieron a la Eritropoyetina, el 15% a Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos, el 10% a Inerferón Alfa 2b Humano, el 5% a Hormona de Crecimiento Humana (Entrevista Maximiliano Martínez).

La primer caída del nivel de ventas en el 2.000 y 2.001 se debió (según los balances de la firma) a que finalizó un contrato de licencia de una línea de productos farmacéuticos de Merck Sharp & Dohme Co. La crisis económica y política del 2.001 también impactó fuertemente en la actividad de la empresa, provocando una caída de la tasa de variación neta de ventas a partir de esos años. También se hizo sentir en esos años la política cambiaria en los negocios de Bio Sidus en Brasil. Pero a nivel general entre 1.990 y 2.005 el incremento neto de las ventas de Bio Sidus fue de 1.634%. Un valor muy alto si se lo compara con el incremento neto de las ventas de Sidus para el mismo período, el cual fue de 145%, alcanzando ventas por 93 millones de dólares en el 2005.

**Figura N° 41 - Porcentaje de ventas de biofármacos en el mercado local y externo.  
Años 1995-2005**



■ % Ventas locales de biofármacos ■ % Ventas en el mercado externo de biofármacos

Aclaración. En los años 2001 y 2002 no se registran datos en los balances que discriminen entre ventas al exterior y al mercado local.

Fuente. Elaboración propia en base a datos extraídos de los balances de la empresa.

Como se puede ver en anterior Figura (N° 41), entre 1995 y 2005 hay una tendencia hacia el incremento del peso de las exportaciones de las proteínas sobre la venta local, aquellas pasan del 45% al 74%. Esta tendencia hacia la orientación al mercado externo de la firma tuvo un correlato en otras firmas grandes nacionales (Véase Box N° 28).

La firma biotecnológica le vende sus biofármacos a Sidus, esta es la licenciataria para la comercialización de sus productos en la Argentina. La EPO representa el segundo producto en ventas de Sidus. A nivel local, Bio Sidus domina el mercado de eritropoyetina y hormona de crecimiento.

### Box N° 26

#### Mercado de la Eritropoyetina (EPO)

##### EPO de segunda generación

El importante nivel de ventas de EPO ha orientado a que se desarrollen variantes del producto que apuntan a aumentar la actividad biológica del principio activo, nuevas formas de aplicación, modificaciones en la molécula y nuevas aplicaciones terapéuticas.

En el 2001 Amgen lanzó al mercado Aranesp (Darbepoetina  $\alpha$ ), una modificación de la molécula de EPO que triplica aproximadamente la vida media en el suero humano del principio activo. Además, la misma firma ha realizado pruebas clínicas sobre una variante de la Darbepoetina  $\alpha$  para tratar anemias producidas por quimioterapia. Hoffmann-La Roche también desarrolló un producto similar en base a Epoetina  $\beta$  (CERA) que tiene todavía una mayor duración del efecto. Con el mismo objetivo, la firma estadounidense Syntonix desarrolló una EPO modificada para ser inhalada (a través de un spray).

Otras firmas buscan variantes “naturales” de EPO. Sanofi-Aventis y Shire Pharmaceuticals obtuvieron EPO a partir de células humanas y comercializan a partir del 2007 esta variante (Epoetina  $\delta$ ) bajo el nombre DynEpo.

La firma estadounidense Gryphon Therapeutics desarrolló la primera proteína EPO sintética (similar a la molécula “natural”), la misma presenta una mayor duración media. Hoffmann-La Roche adquirió en el 2002 la licencia para su comercialización.

#### Datos de mercado y ventas

Los estudios de marketing hacia finales de la década de 1980 preveían que el mercado de la EPO sería de 1.000 millones de dólares. Pero las ventas superaron las expectativas más optimistas.

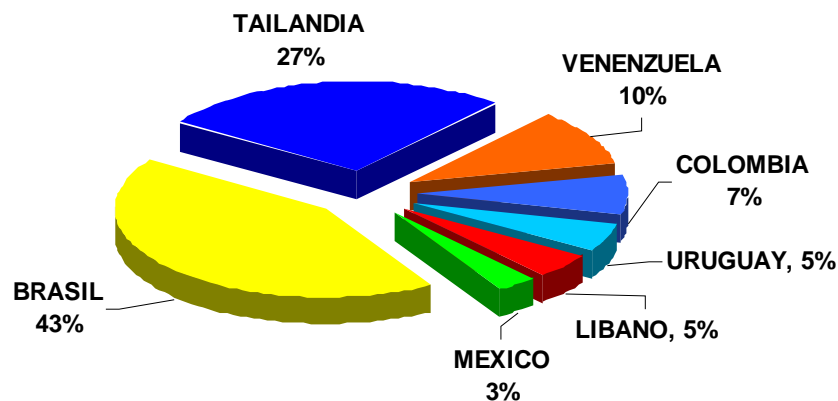
En la actualidad, la eritropoyetina no solo es la proteína recombinante más vendida, sino que está entre los diez medicamentos más vendidos del mundo.

Entre 1999 y 2005 las cifras de venta de preparados de EPO y de pacientes que usan la droga se ha triplicado. La necesidad mundial de EPO no está cubierta. En el 2005 el mercado era de aproximadamente 12.000 millones de dólares. Según estimaciones de analistas el mercado de EPO en el 2011 será de aproximadamente 18.000 millones de dólares.

En el 2005 el Eprex/Procrit de Johnson & Johnson logró ventas por 3.400 millones de dólares, el Aranesp (de segunda generación) de Amgen obtuvo un monto similar. Le siguen en ventas, el Epogen de Amgen con 2.500 millones de dólares y el NeoRecormon de Roche con 1.600 millones.

Las ventas en Argentina de EPO en el 2000 alcanzaron los 20 millones de dólares (Vitagliano y Villalpando, 2003)

**Figura N° 42 - Porcentaje de ventas a los principales destinos de exportación de Bio Sidus. Año 2005.**



Fuente. Elaboración propia en base a datos extraídos de los balances de la empresa.

Brasil fue el principal destino de las exportaciones de Bio Sidus durante toda la fase. Posteriormente, la firma fue incorporando otros destinos de América latina y finalmente se agregaron países de Asia, destacándose Tailandia. Pero conserva su predominio América latina, donde se recaen el 70% de las exportaciones (Véase Figura N° 42). Esta concentración de las exportaciones en los países de América latina

responde al patrón seguido por muchas empresas en la década de 1990 (Véase Box N° 27)

**Box N° 27**  
**Políticas económicas década de 1990**

A partir de 1990 se consolidó en Argentina un modelo de acumulación basado en la desregulación de la economía, la apertura comercial y la reducción de la actividad del estado en la producción de bienes y servicios. Se privatizaron las principales empresas públicas (energía, producción y distribución de combustibles, comunicaciones y telecomunicaciones, transportes ferroviarios, etc.). El marco económico durante toda esta etapa fue el establecido por la regulación cambiaria del Plan de Convertibilidad (paridad fija por ley, un peso = un dólar). La década de 1990 se caracterizó también por la re-primarización de la producción, la desestructuración regresiva del aparato industrial, la extranjerización y concentración del aparato productivo, y el aumento de las exportaciones (en gran medida explicado por la dinamización de intercambios regionales en el marco del MERCOSUR). En este período, la economía se mantuvo relativamente estable, con bajos índices de inflación, aunque con creciente deterioro del aparato productivo y aumento crónico de la desocupación.

De esta manera, en el año 2005 Bio Sidus llegó a comercializar en los principales mercados latinoamericanos (Brasil, México, Colombia, Uruguay, Venezuela, Chile, Panamá, Guatemala, Perú, Ecuador, Bolivia, Paraguay, Uruguay) y de Asia (Tailandia, Líbano, Pakistán, India, Vietnam, Siria, Marruecos). Además de países del primer mundo como Canadá y Malta. En mucho de esos países llegó a ocupar el 50% del mercado en varios productos.

La firma tiene planes que comprenden el registro y comercialización en nuevos mercados como Turquía, China, Rusia, Sudáfrica, Túnez, Jordania, Irán y Arabia Saudita.

Una de las estrategias comerciales de la firma para ganar mercados fue trabajar en forma conjunta con los embajadores argentinos en el mundo, para esto contó con un importante apoyo de la Cancillería argentina.

Además, se encuentra actualmente en un proceso de búsqueda de asociaciones con firmas reconocidas de países desarrollados para la comercialización de sus productos en Europa y Estados Unidos ante la apertura del mercado de biogénicos (Véase Box N° 14).

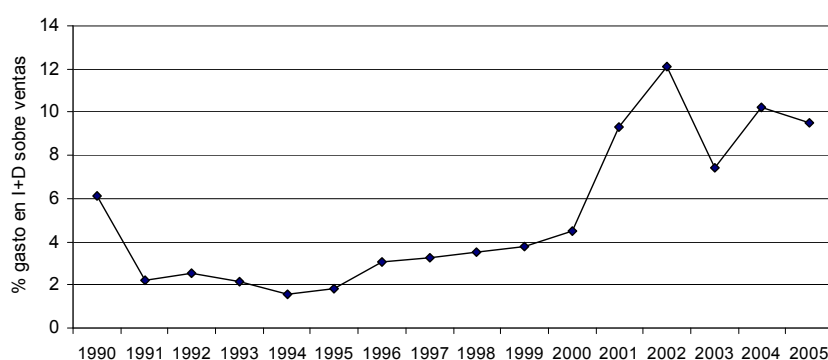
Las credenciales que esgrime Bio Sidus para intentar el establecimiento de alianzas comerciales son. i) la venta de más de 35 millones de unidades de EPO en más de 30 países; ii) la seguridad de sus productos, ante la inexistencia de problemas en la utilización de aquellos unidades en los pacientes; iii) el hecho de haber comenzado tempranamente a comercializar EPO (1990), un año después de su lanzamiento por

Amgen; iv) el avance en el Proyecto Tambo Farmacéutico, el cual contribuyó a la expansión de la proyección internacional de la firma (a partir del 2002).

**Cuadro N° 26**  
**Gasto en investigación y desarrollo.**  
**Años 1990-2005 (en dólares)**

Año	Gasto en I+D	% de gasto en I+D sobre ventas
1990	83.703	6
1991	48.288	2
1992	763.720	3
1993	925.175	2
1994	864.945	2
1995	1.173.650	2
1996	2.004.280	3
1997	2.250.991	3
1998	3.015.857	4
1999	3.141.291	4
2000	3.187.970	5
2001	3.978.916	9
2002	1.894.732	12
2003	1.701.979	7
2004	2.002.053	10
2005	2.257.718	10

**Figura N° 43 - % de gasto en I+D sobre ventas. Años 1990-2005**



Fuente. Elaboración propia en base a datos extraídos de los balances de la empresa.

Como se puede apreciar en el cuadro N° 26, el gasto en I+D en valores absolutos fue en aumento durante toda la década de 1990 hasta alcanzar su pico en el 2001 con casi 4 millones de dólares.

El promedio de gasto en I+D sobre ventas entre 1990 y 2005 fue del 5%, aunque en la primera mitad de la década del 2000 se observa una tendencia a aumentar el porcentaje de las ventas invertido en I+D a valores cercanos al 10%. El pico de porcentaje de gasto en I+D (12%) durante el 2002 se puede haber producido por la retracción importante de las ventas en ese año (tasa de variación neta de ventas de -63%) (Véase Figura N° 43).

Estos valores son significativamente muy inferiores a los de las principales firmas de biotecnología de los países desarrollados. Es decir, las firmas que han desarrollado y patentado las proteínas que produce la firma local. Por ejemplo en el año 2.004 Amgen gastó en I+D 2.028 millones de dólares, Genentech 947 millones, Biogen 685 millones y Serono 594 millones. Además estas firmas invierten un porcentaje mayor de sus ventas en I+D, que va del 20% al 30%.

A su vez, para interpretar los niveles de inversión de Bio Sidus, hay que tener en cuenta, tal como se observó anteriormente, que a partir del año 1997 la firma comenzó a recibir créditos para la ejecución de proyectos de I+D de la ANPCyT, fundamentalmente del FONTAR, que oscilaron entre los 100 mil dólares y los 2 millones de dólares (Véase Cuadro N° 22).

Sin embargo, nuevamente, en el contexto local se destaca la firma por su nivel de inversión. Según Bisang (et all., 2006) el gasto en I+D de las empresas de biotecnología del sector salud de la argentina en el 2003 fue de 5,5 millones de dólares. De esta forma, el gasto en I+D de la empresa durante ese año constituyó el 30% del total invertido por el sector.

Los rubros donde más se gastó son similares a los de la anterior fase, sueldos, y materiales y reactivos. En particular los sueldos, contribuciones sociales y los honorarios por asesoramiento explican aproximadamente la mitad del gasto anual en I+D.

**Cuadro N° 27 - Evolución de la ganancia neta anual de Bio Sidus. Años 1990-2005**  
(en dólares)

<b>Año</b>	<b>Ganancia neta</b>	<b>Tasa de variación neta de la ganancia neta</b>
<b>1990</b>	-67.884	
<b>1991</b>	213.303	414
<b>1992</b>	5.800.808	2.620
<b>1993</b>	5.748.510	-1
<b>1994</b>	8.283.168	44
<b>1995</b>	8.490.195	2
<b>1996</b>	10.787.711	27
<b>1997</b>	10.229.063	-5
<b>1998</b>	12.755.515	25
<b>1999</b>	12.378.904	-3
<b>2000</b>	10.055.682	-19
<b>2001</b>	10.758.709	7
<b>2002</b>	-6.290.637	-158
<b>2003</b>	4.569.976	-173
<b>2004</b>	1.757.246	-62
<b>2005</b>	2.740.997	56
		4.138

Fuente. Elaboración propia en base a datos extraídos de los balances de la empresa.

En el cuadro N° 27 se puede observar que las ganancias de la firma fueron en aumento durante prácticamente toda la década de 1990, hasta alcanzar su máximo en 1999. Esto se produjo por el aumento de las unidades vendidas, la ampliación durante

esos años de la cartera de productos y los buenos precios conseguidos en el mercado. El año bisagra fue 1992, cuando la firma comenzó a comercializar la eritropoyetina.

La recesión económica del 2001 y 2002 afectó fuertemente a la firma. La drástica devaluación de la moneda implicó un aumento significativo de los costos financieros derivados de deudas en dólares que había contraído la firma con bancos con el objetivo de financiar inversiones en instalaciones, equipos e instrumentos durante la década de 1990<sup>197</sup>. La compra de equipos automatizados por parte de Bio Sidus fue una práctica común a las empresas medianas y grandes de capitales nacionales durante la década de 1990 (Véase Box N° 28).

**Box N° 28**  
**Industria farmacéutica Argentina 1990-2005**

La industria farmacéutica argentina entre 1990 y el 2005 se caracterizó, a grandes rasgos, por lo siguiente. i) alianzas, fusiones y concentración –las primeras 20 firmas controlaban aproximadamente el 50% del mercado interno–; ii) el crecimiento de las líneas de investigación y desarrollo; iii) mayor interés en la exportación; iv) mayores controles de calidad en los procesos para adecuación a regulaciones internas y externas; v) nuevas tecnologías de gestión; vi) aumento de la inversión en equipos y plantas e vii) interacción con universidades e institutos de investigación públicos. Desde 1990 a 1994 crecieron las ventas todos los años hasta alcanzar los 4.100 millones de dólares, considerando las firmas de capitales nacionales y extranjeros. El crecimiento de las ventas de desaceleró hacia 1995 y se mantuvo estable en los últimos años de la década de 1990 (Pfeiffer y Camping, 2002).

En los primeros años de la década de 1990 los laboratorios nacionales se imponían sobre los extranjeros, los primeros tenían el 60% de las ventas del mercado interno –esto era algo atípico en el contexto de América latina–. Entre los primeros diez laboratorios, siete eran de capitales argentinos. Roemmers, Bagó, Sidus, Montpellier, Beta, Gador y Temis Lostaló. Las ventas de estos representaban el 25% del mercado local. Pero hacia fines de esa década la tendencia se revirtió y en el 2000 los laboratorios extranjeros tenían el 49% del mercado. Esto se produjo a partir de la compra de laboratorios nacionales por firmas extranjeras, lo cual se vio favorecido por las dificultades que visualizaban las firmas locales a partir de la futura puesta en vigencia de la nueva ley de patentes.

La apertura económica de la década de 1990 afectó de manera desigual a distintos sectores. Las pequeñas y medianas empresas agrupadas en COOPERALA tuvieron grandes dificultades para competir y muchas fueron absorbidas. Los grandes laboratorios nacionales agrupados en CILFA se diversificaron y se orientaron a algunas clases terapéuticas. Algunos como Roemmers, Bagó, Gador y Sidus invirtieron en países de América latina, creando filiales. Además exportaron a esos países medicamentos como antibióticos, insulina y proteínas recombinantes (Pfeiffer y Camping, 2002). El tipo de cambio vigente durante la década de 1.990 favoreció el proceso de modernización tecnológica de estos laboratorios, la importación de maquinarias, instrumental, equipos informatizados de gestión, etc.

Las transnacionales agrupadas en CAEME se focalizaron en alguna clase terapéutica y trataron de comprar o realizar acuerdos estratégicos con laboratorios nacionales.

En los primeros años de la década de 2000 el mercado farmacéutico argentino sufrió las consecuencias de la devaluación y la inflación, y cayeron sus ventas. Los laboratorios de capitales nacionales han tenido mejor desempeño que los extranjeros después de la

---

<sup>197</sup> En la década de 1990 los laboratorios farmacéuticos (nacionales y filiales de multinacionales) en la Argentina incrementaron sus inversiones, sobre todo en equipos importados. Esto se vio favorecido por el escenario de estabilidad económica, la convertibilidad dólar-peso y el aumento de la competitividad del mercado local. Las inversiones en el sector se focalizaron en infraestructura y equipos automatizados para las áreas de desarrollo, producción y control de calidad (Pfeiffer y Camping, 2002).

devaluación. Los acuerdos de co-marketing y franquicias continúan presentes en los últimos años, debido a la capacidad de comercialización de las grandes firmas nacionales. En los últimos años también se verifica un aumento de las exportaciones favorecidas por la incorporación previa de tecnología, el cumplimiento de regulaciones globales de GMP y las capacidades de los recursos humanos presentes en país.

**Cuadro N° 28 - Evolución de la rentabilidad sobre ventas de Bio Sidus. Años 1990-2005 (en dólares)**

<b>Año</b>	<b>Ventas</b>	<b>Ganancia neta</b>	<b>Rentabilidad sobre ventas</b>
<b>1990</b>	1.366.262	-67.884	-5
<b>1991</b>	2.198.096	213.303	10
<b>1992</b>	30.401.626	5.800.808	19
<b>1993</b>	42.861.549	5.748.510	13
<b>1994</b>	55.494.273	8.283.168	15
<b>1995</b>	65.182.022	8.490.195	13
<b>1996</b>	65.639.565	10.787.711	16
<b>1997</b>	69.414.349	10.229.063	15
<b>1998</b>	85.153.803	12.755.515	15
<b>1999</b>	83.108.832	12.378.904	15
<b>2000</b>	70.591.450	10.055.682	14
<b>2001</b>	42.737.750	10.758.709	25
<b>2002</b>	15.666.679	-6.290.637	-40
<b>2003</b>	22.880.058	4.569.976	20
<b>2004</b>	19.592.677	1.757.246	9
<b>2005</b>	23.688.665	2.740.997	12

Fuente. Elaboración propia en base a datos extraídos de los balances de la empresa.

La rentabilidad sobre ventas muestra un comportamiento correlativo al análisis de cuadro anterior (N° 28), muestra una performance positiva durante toda la década de 1990. En el año 2002 también se aprecia el deterioro de la relación rentabilidad sobre ventas.



**Cuadro N° 29 - Evolución de la rentabilidad sobre activos de Bio Sidus. Años 1990-2005 (en dólares)**

<b>Año</b>	<b>Activo Total</b>	<b>Ganancia neta</b>	<b>Rentabilidad sobre activos</b>
<b>1990</b>	919.814	-67.884	-7
<b>1991</b>	1.259.854	213.303	17
<b>1992</b>	19.124.546	5.800.808	30
<b>1993</b>	24.723.506	5.748.510	23
<b>1994</b>	26.423.369	8.283.168	31
<b>1995</b>	33.494.716	8.490.195	25
<b>1996</b>	45.010.221	10.787.711	24
<b>1997</b>	46.875.024	10.229.063	22
<b>1998</b>	58.761.876	12.755.515	22
<b>1999</b>	70.384.188	12.378.904	18
<b>2000</b>	62.121.536	10.055.682	16
<b>2001</b>	71.359.011	10.758.709	15
<b>2002</b>	27.969.376	-6.290.637	-22
<b>2003</b>	39.305.519	4.569.976	12
<b>2004</b>	36.592.805	1.757.246	5
<b>2005</b>	39.598.586	2.740.997	7

Fuente. Elaboración propia en base a datos extraídos de los balances de la empresa.

La rentabilidad sobre activos totales (Cuadro N° 29) y la relación entre el pasivo y el activo corriente (Cuadro N° 30) presentan un comportamiento similar al seguido por la rentabilidad sobre ventas. El deterioro de la capacidad de pago fue profundo durante el 2002, pero se recuperó pronto. Esto ayudó a que para el 2005 la firma haya logrado refinanciar sus deudas con los bancos –las mismas ascendían a 90 millones de pesos en el 2002, lo que representaba el 70% de las deudas del Grupo Sidus– (Entrevista a Maximiliano Martínez).

**Cuadro N° 30 - Evolución del activo y el pasivo corriente y del índice de liquidez de Bio Sidus. Años 1990-2005 (en dólares).**

<b>Año</b>	<b>Activo Corriente</b>	<b>Pasivo Corriente</b>	<b>Índice de liquidez</b>
<b>1990</b>	491.732	835.302	0,6
<b>1991</b>	748.572	892.272	0,8
<b>1992</b>	13.467.098	11.139.082	1,2
<b>1993</b>	18.368.966	14.745.169	1,2
<b>1994</b>	20.103.255	13.647.204	1,5
<b>1995</b>	26.256.800	18.619.843	1,4
<b>1996</b>	36.128.092	27.494.300	1,3
<b>1997</b>	36.630.021	24.969.833	1,5
<b>1998</b>	47.316.800	33.181.903	1,4
<b>1999</b>	57.323.605	47.278.278	1,2
<b>2000</b>	48.306.930	33.529.900	1,4
<b>2001</b>	47.954.577	45.762.584	1,0
<b>2002</b>	16.922.608	24.976.948	0,7
<b>2003</b>	22.473.813	17.885.753	1,3
<b>2004</b>	21.100.589	12.534.561	1,7
<b>2005</b>	23.628.830	18.258.341	1,3

Fuente. Elaboración propia en base a datos extraídos de los balances de la empresa

### 4.3. Análisis de la Fase 3

#### 4.3.1. Dinámica socio-cognitiva

Durante la primera parte de la década de 1990 la firma se concentró en desarrollar y producir proteínas recombinantes y posteriormente, incursionó en otras tecnologías intensivas en conocimiento como terapias génicas, plantas transgénicas, animales transgénicos, donde contó con apoyo importante de instituciones públicas de investigación.

En el caso de las proteínas recombinantes producidas por la firma biotecnológica, se trataron de moléculas que ya habían sido descubiertas recientemente, estaba disponible parte de la información y se conocían sus aplicaciones terapéuticas. En este sentido los riesgos de la clonación de la proteína son inferiores a los que debieron asumir las firmas pioneras de países centrales.

Pero igualmente se pudo constatar que gran parte del conocimiento se produce *in house*, el conocimiento restante proviene de los asesores, la escasa información técnica que está contenida en las patentes (no describen detalladamente como desarrollar el proceso para llegar al producto) y la que proviene de las revistas científicas y técnicas. El principal mecanismo de formación del personal se realiza en el proceso de trabajo en la firma.

En esta fase, la firma rápidamente tuvo que hacerse de conocimientos para montar un sistema de cultivo celular. Ese aprendizaje en desarrollo, producción, escalado, purificación, producción galénica y estudios clínicos fue utilizado con adaptaciones en otras dos proteínas como el lenograstim y el interferón beta. Paralelamente, el esfuerzo hecho durante la década de 1980 en el desarrollo de interferón alfa 2b que finalmente se pudo concretar a comienzos de la década de 1990 en la puesta a punto el sistema de fermentación bacteriana, fue útil para lograr en pocos años comercializar posteriormente el filgrastim, hormona de crecimiento humana e interferón alfa 2a.

La *know how* adquirido en los procesos de producción de las diferentes proteínas recombinantes permiten utilizar el mismo *set* de técnicas, de procedimientos, similar infraestructura e incluso, en varios desarrollos, los mismos recursos humanos. Sin embargo como es propio de esta tecnología el desarrollo de cada nueva proteína y su escalado representó nuevos desafíos que la empresa tuvo que resolver. Pero en el caso

de las últimas proteínas los investigadores ya sabían qué variables debían observar para sortear las dificultades que se presentaban.

Para el desarrollo y puesta a punto del sistema productivo fueron fundamentales los procesos de *learning by interacting* con técnicos y médicos que se desempeñaban en sanatorios y con investigadores de centros públicos que trabajaron para la firma biotecnológica como asesores externos.

De esta forma, durante la primera mitad de la década de 1990 la firma consolida el aprendizaje en las siguientes técnicas: selección de genes, plásmidos, cultivo masivo de células, fermentación bacteriana, purificación de proteínas, anticuerpos monoclonales, producción galénica de proteínas.

A partir de la segunda mitad de la década de 1990 la firma intenta dar un paso más y desarrollar nuevos productos. Aprovecha la flexibilidad propia de las producciones biológicas y la diversidad de las aplicaciones de los conocimientos básicos de las técnicas de ADN recombinante aprendidas en las dos fases anteriores. Los conocimientos de técnicas de ADN recombinantes funcionan como conocimientos genéricos.

En este sentido la firma logra capitalizar la inversión en conocimientos tecnológicos de su área de I+D a partir de la producción de un *mix* amplio de productos. Además queda en evidencia que la fertilización cruzada de aprendizajes se llega a aplicar no solo al ámbito terapéutico sino incluso al campo vegetal a partir de la selección, producción y multiplicación de plantas mediante técnicas de micropropagación vegetal en Tecnoplant, la División de Biotecnología Vegetal de la firma.

En cuanto al desarrollo de nuevas tecnologías como en el caso de los animales transgénicos y las terapias génicas se observó que en los profesionales del área de I+D y el grupo empresario, además de una racionalidad económica (bajar los costos y aumentar la escala en el caso de los animales transgénicos) existió también el deseo de adquirir nuevos conocimientos y dominar tecnologías que estaban en lo que consideraban “la frontera del conocimiento”.

En este sentido la firma incorporó nuevos conocimientos en transgénesis y clonación animal, reproducción bovina, embriología bovina, neonatología bovina veterinaria, micropropagación, transgénesis vegetal, terapias génicas, cardiología, probióticos.

Aquí se conjugaron la voluntad de resolver un desafío cognitivo-tecnológico y la oportunidad económica presente en la nueva tecnología. En algunos casos, se observó en los investigadores de la empresa, en particular, que resolver el problema “ingenieril” se imponía, al principio, por sobre la utilidad comercial y el “plan de negocios”.

Se realizaron aprendizajes a través de procesos de *learning by buying* y *by interacting* que permitieron mejorar la estructura de proveedores y las estrategias de patentamiento. Además, se desarrollaron procesos de *learning by interacting* con los principales organismos regulatorios del país. ANMAT, CONABIA y CONBYSA. En particular, desde la creación de la ANMAT, Bio Sidus ha tenido una profunda relación con el organismo técnico de ese organismo, el INAME y su área de biológicos. Incluso profesionales de esa institución se han utilizado los laboratorios de Bio Sidus para ejercitarse en control de proteínas.

En esta última fase se observan aprendizajes para gerenciar proyectos complejos multidisciplinarios orientados a la resolución de problemas. También se registran aprendizajes en estrategias de negociación y relaciones con actores agencias gubernamentales y empresas significativos para el desarrollo de los proyectos productivos de la empresa.

#### **4.3.2. Mecanismos de vinculación flexibles y suma de nuevo tipo de nodos**

El análisis de los vínculos que estableció Bio Sidus para desarrollar los proyecto de animales transgénicos para producción proteínas y terapia génica de revascularización permite observar mecanismos flexibles que no pueden entenderse a partir del simple análisis de la oferta y la demanda de servicios tecnológicos. Ni los institutos colocaron una oferta preexistente ni la firma explicitó una demanda. Sin embargo, las interacciones y los procesos de aprendizaje consiguiente son evidentes.

La flexibilidad en la articulación de grupos de investigación y el trazado de redes heterogéneas le ha permitido a la firma desplegar diferentes estrategias de vinculación. Algunas centralizadas y basadas en la cooptación de recursos humanos (como durante la segunda etapa del proyecto de animales transgénicos) y otras de gestión compartida (como en el caso del proyecto de terapia génica con la Fundación Favaloro). Si bien en la primera etapa del proyecto de animales transgénicos, la co-gestión del proyecto fue considerada deficiente, esto no impidió apostar nuevamente a esta forma de vinculación con la Fundación Favaloro.

En el caso de los animales transgénicos para producción de proteínas, gran parte de la solución al problema de coordinación se basó en la modificación de la racionalidad de la vinculación. Durante la primera etapa los grupos de trabajo poseían intereses y formas de trabajo muy disímiles, lo cual generaba una red larga con lazos débiles y escasa coordinación. Al acortar la red se generaba mayor control sobre los recursos y los actores. Esto se logró mediante el enrolamiento de actores con intereses más homogéneos. Al mismo tiempo, la firma se transformó en el portavoz de la red de investigación, y adquirió capacidades para resignificar tareas, traducir intereses y negociar recursos.

Por otra parte, a partir de 1990 se asistió a la incorporación de nuevos tipos de nodos a la red que no estaban presentes en fases anteriores como empresas extranjeras para tareas de I+D+I, empresas licenciatarias en el exterior, organismos regulatorios de biotecnología y organismos de propiedad intelectual.

#### **4.3.3. Construcción de funcionamiento**

El análisis socio-técnico de las diferentes etapas de la construcción de animales genéticamente modificados productores de proteínas recombinantes permite reflexionar sobre el concepto de “funcionamiento” de Bijker.

En la última etapa del proyecto “Tambo Farmacéutico” se visualizan varios procesos que diversifican el alcance productivo del mismo. El pasaje del laboratorio a la escala productiva presenta nuevos problemas de interpretación y diferencias operativas. Esto representa una complejización del proceso de producción de “funcionamiento” que modificó las representaciones sobre el artefacto. El cambio de escala del proyecto aumentó el diálogo interdisciplinario dentro y fuera de la empresa, mientras se incorporaban nuevos actores y disciplinas. Este pasaje no puede ser considerado simplemente como difusión del artefacto, sino que implica un verdadero proceso de resignificación (del artefacto y de los actores enrolados) que se operó en pasaje del laboratorio a la escala productiva.

La co-construcción de procesos de control con los organismos regulatorios, la obtención de patentes, la construcción de la seguridad y la salud del biorreactor, etc. son elementos que refuerzan y extienden el “funcionamiento” del “Tambo Farmacéutico”, inclusive cuando el nuevo proceso productivo no dispone aún de aprobación legal para producir medicamentos.

En este sentido, es necesario preguntarse si la ausencia de clausura legal significa que el artefacto no funciona propiamente, o no lo hace para otros actores (ANMAT). Pero responder afirmativamente a esta cuestión implica considerar sólo una forma de “funcionamiento”, entre las varias que construyen los miembros de la empresa. Porque el Tambo Farmacéutico pasó para algunos de ser un sistema de producción de la hGH, a ser representado cómo un biorreactor capaz de producir varias proteínas, incluso algunas para uso en salud animal. Al mismo tiempo, el artefacto es considerado una forma de adquirir conocimientos y habilidades en nuevos procesos tecnológicos (y su propiedad bajo la forma de patentes) que pueden ser negociados con otras empresas. En este sentido, el artefacto analizado soporta una multiplicidad de formas de “funcionamiento”, de representaciones sobre el uso del mismo.

Por lo tanto, en principio es posible observar cómo cada grupo se representa de una manera diferente el funcionamiento, es decir la viabilidad del artefacto. Por ejemplo podríamos pensar que para los investigadores de la empresa, el artefacto funciona porque las vacas logran expresar en su leche la proteína humana deseada. En cambio para los funcionarios de los organismos regulatorios, el nuevo sistema productivo no es viable, porque es un sistema con múltiples variables que el hombre no puede controlar. Es decir, ellos creen que los técnicos de una planta biofarmacéutica pueden controlar muchas variables de manera más o menos efectiva en un equipo como un fermentador bacteriano. PH, temperatura, etc. y de esa manera obtener una producción con altos grados de estandarización. En cambio una vaca, que está en un campo expuesta a un contexto incontrolable, se presenta como un biorreactor más difícil de manipular. Esto sería diferente si fuera, otro animal, por ejemplo un ratón, donde ya existen décadas de uso de los mismos en los laboratorios de todo el mundo y están muy estandarizados. En cambio sobre la vaca no existe un conocimiento como animal de laboratorio sino como animal de granja.

Pero si vamos un poco más allá, vemos que esa visión de las múltiples realidades que se tejen sobre un “mismo” artefacto es simplista. Porque los científicos de la empresa, que se plantearon el desafío científico-tecnológico de crear ese OGM particular, saben que si no siguen trabajando observando la representación de “no funcionamiento” que tienen los organismos regulatorios y gran parte de las empresas farmacéuticas, el fruto de su trabajo corre el peligro de quedar relegado y quedar simplemente como una curiosidad en la historia de la biotecnología animal. Entonces hacen el esfuerzo de “imaginación sociológica” de representarse cómo ven a ese

artefacto otros grupos para tratar de enrolos. Y en este sentido tratan por varios medios de divulgar el proyecto y comunicar el ahorro en dinero que puede tener como consecuencia la producción de proteínas por ese medio en comparación con el sistema tradicional de fermentación bacteriana y cultivo celular. La construcción del “funcionamiento” de esta tecnología es un proceso continuo que, si bien aparece centrado en el artefacto, también necesita de resignificaciones y traducciones, y procesos de “naturalización”. En este sentido, las tareas de divulgación de los investigadores del proyecto también constituyeron otra forma de construir “funcionamiento”.

Además los investigadores de la empresa tratan de argumentar que en este sistema productivo también se pueden controlar sus principales variables y que las condiciones de aislamiento y control veterinario de estos animales hace que sean “seguros”.

Para el caso del grupo empresario de la firma, el Tambo Farmacéutico es representado de varias maneras también según el interlocutor que tengan en frente. Es decir, saben que el artefacto ante los representantes de los organismos regulatorios, la comunidad médica y el mercado farmacéutico no es viable hoy en día. Pero sin embargo, el desarrollo efectuado es usado como símbolo de las capacidades tecnológicas de la empresa, ante distintos actores. Y en este sentido, el prestigio adquirido a nivel internacional y a través de los premios adquiridos por ese desarrollo lo usan para derramar la imagen de empresa tecnológica que innova, sola, sin ayuda, hacia todas las firmas del grupo.

Estas reflexiones no hacen más que mostrar que el funcionamiento de un artefacto no solo tiene una dimensión tecnológica-ingenieril, sino simbólica, regulatoria, estética, económica, etc. y que los diferentes actores se guían en sus acciones por las representaciones que suponen tienen los otros actores sobre el artefacto.

#### **4.3.4. Actividades de I+D+I de Bio Sidus y relación con organismos de promoción de la ciencia y la tecnología**

A partir del cruce de información entre la inversión anual en I+D+I de Bio Sidus y los fondos percibidos –en cada año– a través de los diferentes instrumentos de promoción de las actividades de ciencia, tecnología e innovación de la ANPCyT (fundamentalmente FONTAR) se concluye que el financiamiento recibido del Estado nacional fue determinante en la trayectoria de la empresa entre 1996 y el 2005.



Como se ha visto el financiamiento de la ANPCyT fue clave para las actividades de I+D+I de los proyectos de más alto contenido innovativo, multi-disciplinarios y multi-institucionales de la firma como. animales transgénicos productores de proteínas y terapias génicas de Revascularización. También se destaca el financiamiento para interferón beta.

También cabe aclarar que el apoyo del Estado nacional a Bio Sidus no se limitó al uso de los instrumentos de la ANPCyT sino que habría que contemplar los servicios brindados por centros e institutos de investigación en los diferentes desarrollos de la firma, como el INGEBI, IBYME, PROIMI, CERELA, LANAIS-PRO y distintas facultades de la UBA como Facultad de Odontología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Facultad de Medicina, Facultad de Ciencias Veterinarias y Facultad de Agronomía, y organismos ejecutores como el INTA.

Incluso habría que contemplar el apoyo de estos organismos en los casos en que las contrataciones de los recursos humanos fueron hechas de manera personal y no a nivel institucional, tal como sucedió en la mayoría de los profesionales contratados en la segunda etapa del proyecto de animales transgénicos para producción de proteínas y las asesorías de investigadores.

En particular con respecto a la segunda etapa del proyecto de animales transgénicos cabe resaltar que si bien el proyecto logró su objetivo cuando fue coordinado exclusivamente por la empresa, también es necesario afirmar que eso no hubiera sido posible sin la existencia de la primera etapa del mismo con explícito apoyo estatal. Afirmo esto en particular porque si bien es abundante la información sobre el Tambo Farmacéutico en medios gráficos e internet, incluso en análisis de economistas y agentes gubernamentales, nadie hasta el momento ha analizado en profundidad el primer proyecto de 1996 y valorado esa experiencia hasta el presente trabajo. En este sentido, el análisis que se hace en la tesis sobre ese punto coincide con lo expresado en una entrevista para esta investigación con Lino Baraño, uno de los ideólogos y gestores fundamentales de la segunda etapa del proyecto (y que también participó de la primera).

Volviendo al proyecto, que era UBATEC la que lo hacía. Que era FONTAR el financiador... El proyecto nos sirvió para conocernos, para ver cómo hacer las cosas y como no hacerlas [...] Nos sirvió para saber como íbamos al campo, donde llevar los embriones, una cantidad de cosas operativas importantes. [...] No es casual, esto [el éxito del proyecto] no hubiera salido de entrada. Si hubiéramos empezado por la clonación no hubiera salido. Porque la cantidad de cosas que aprendimos antes, fue una experiencia necesaria [...] El tema de cómo llevar los embriones, el tema de la necesidad de tener las vacas sincronizadas, el tema de que esta empresa de transferencias vaya semanalmente y no aleatoriamente] (Entrevista a Lino Baraño)

A esto se agrega que gran parte del personal de la primera etapa fue contratado en la segunda y recomendó nuevo personal científico en función de los problemas de gestión y tecnológicos que había visto en la primera etapa.

Finalmente, el apoyo estatal también se extendió a otras áreas que excedían las actividades de I+D+I, como a la comercialización, donde la Cancillería en la década de 1990 jugó un rol significativo en la apertura de nuevos mercados en América latina y Asia.

#### **4.3.5. El rol de los premios en la identidad de marca Sidus-Bio Sidus y la conversión de capital científico en moneda**

Los directivos de Bio Sidus, el personal de marketing y los mismos profesionales construyeron una imagen de marca farmacéutica muy original para el ámbito de la Argentina. Se vinculó la imagen de Bio Sidus a la innovación tecnológica, la relación con el ámbito de la ciencia, la investigación y el desarrollo. Se esperaba desde los comienzos que esta imagen de Bio Sidus por efecto derrame influya en la imagen de todo el grupo empresario y así fue.

Tradicionalmente el sector farmacéutico en la Argentina esgrimía otros valores en su imagen, que pasaban por el precio, el volumen o la ética. Basta recordar los lemas de las principales farmacéuticas argentinas, como “Conciencia por la vida” de Roemmers o “Ética al servicio de la salud” de Bagó.

El desarrollo de nuevos productos o la utilización de la ciencia al servicio de la tecnología en el mercado farmacéutico no fue un discurso presente en ese ámbito. Eso fue así porque no había una base en la que sustentar otros valores en ese mundo empresario. Tradicionalmente, como se dijo, la industria farmacéutica en la Argentina se solventó durante décadas en la copia de originales desarrollados por multinacionales para el mercado interno, y en lo que se denominan “activos complementarios” (redes de comercialización, fidelización de médicos, etc.). El modelo de sustitución de importaciones y la no protección por patentes de los medicamentos en la Argentina orientaron a las firmas a sustentarse en la copia y no plantearse desafíos tecnológicos.

Pero los Directos y el personal de Bio Sidus construyeron una imagen de grupo empresarial contraria, vinculada al desarrollo tecnológico, la inversión, el riesgo empresario, la apuesta durante 10 años, etc.

En este marco los premios por innovación y desarrollos científicos se convirtieron en una prioridad para la dirección. Eran la evidencia, junto con los biofármacos y los vínculos con instituciones dedicadas a la actividad académica en las ciencias biomédicas, que el grupo se caracterizaba por buscar llevar a los clientes productos de alto contenido en conocimientos científicos.